
USO DE LA FDG-PET EN SITUACIONES CLÍNICAS NO CONTEMPLADAS EN EL PROTOCOLO DE USO TUTELADO

*Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias Nº 49
Madrid, Junio de 2006*



Instituto
de Salud
Carlos III

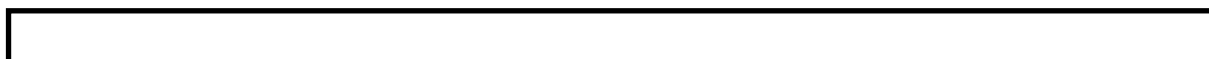
Ministerio de Sanidad y Consumo



Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias



**USO DE LA FDG-PET EN SITUACIONES CLÍNICAS
NO CONTEMPLADAS EN EL PROTOCOLO
DE USO TUTELADO**



Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias N.º 49
Madrid, Junio de 2006

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Sanidad y Consumo

Sinesio Delgado, 6 - Pabellón 4
28029 MADRID (ESPAÑA)
Tels.: 91 822 78 40 - 91 822 78 00
Fax: 91 387 78 41

Catálogo general de publicaciones oficiales
<http://publicaciones.administracion.es>

Para obtener este informe de forma gratuita en internet (formato pdf):
http://www.isciii.es/jsps/organizacion/evaluacion_fomento/publicaciones_agencia/publicaciones.jsp

Edita: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo

N.I.P.O.: 354-06-001-0
I.S.B.N.: 84-95463-34-2
Depósito Legal: M-29927-2006

Imprime: Rumagraf, S.A. Avda. Pedro Díez, 25. 28019 Madrid

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud «Carlos III» del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Dirección AETS:

Antonio Sarría Santamera

Autores:

Manuel Rodríguez Garrido
Cristina Asensio del Barrio
Raimundo Alcázar Alcázar

Colaboradores:

Carmen Resino Gonzalo*
Antonio Maldonado Suárez*
Centro PET Recoletas La Milagrosa S.L.U.

Documentación:

Raimundo Alcázar Alcázar

Edición y difusión:

Antonio Hernández Torres

Este trabajo forma parte del Proyecto de Investigación del FIS «Uso de la FDG-PET en distintos hospitales españoles, análisis de resultados: eficacia y efectividad fundamentalmente en el ámbito oncológico» (PI041815).

* Médicos nucleares del Centro PET Recoletas, La Milagrosa.

Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo
Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Alcázar Alcázar R.
«Uso de la FDG-PET en situaciones clínicas no contempladas en el protocolo de Uso Tutelado»
Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Junio de 2006

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

Índice

	Pág.
SIGLAS Y ACRÓNIMOS	9
RESUMEN	11
INAHTA STRUCTURED ABSTRACT	13
I. INTRODUCCIÓN	15
II. OBJETIVO DEL ESTUDIO	19
III. METODOLOGÍA	21
III.1. Fuentes de información. Estrategias de búsqueda	21
III.2. Identificación y selección de estudios	21
III.3. Análisis de los artículos	22
IV. RESULTADOS	25
IV.1. Resultados de la búsqueda. Identificación y selección de los estudios	25
IV.2. Evaluación de la calidad metodológica	28
IV.3. Extracción de datos	28
IV.4. Análisis cualitativo y cuantitativo	28
IV.5. Meta-análisis localizados en la búsqueda bibliográfica	59
IV.6. Datos de los pacientes del UT-PET con cáncer de mama y de testículo	62
IV.7. Análisis estadístico de los datos del Uso Tutelado de la PET-FDG	65
V. DISCUSIÓN	67
VI. CONCLUSIONES	71
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
ANEXO I. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	93
ANEXO II. ANÁLISIS CUALITATIVO. CALIDAD METODOLÓGICA	95
ANEXO III. HOJA DE EXTRACCIÓN DE DATOS	97
ANEXO IV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS DEL USO TUTELADO DE PET	99

Tabla 1.	Criterios de inclusión	21
Tabla 2.	Criterios de exclusión	22
Tabla 3.	Grados de recomendación y niveles de evidencia científica	23
Tabla 4.	Resultados de la búsqueda. Cribado de artículos	25
Tabla 5.	Artículos no incluidos/excluidos de PET en cáncer de páncreas	26
Tabla 5 cont.	Artículos no incluidos/excluidos de PET en cáncer de ovario	26
Tabla 5 cont.	Artículos no incluidos/excluidos de PET en cáncer de esófago	27
Tabla 5 cont.	Artículos no incluidos/excluidos de PET en cáncer de estómago	27
Tabla 6.	Cáncer de páncreas. Análisis de la evidencia. Calidad metodológica	29
Tabla 7.	Cáncer de ovario. Análisis de la evidencia. Calidad metodológica	32
Tabla 8.	Cáncer de esófago. Análisis de la evidencia. Calidad metodológica	36
Tabla 9.	Cáncer de estómago. Análisis de la evidencia. Calidad metodológica	39
Tabla 10.	Clasificación de la evidencia de los artículos incluidos en el MA	41
Tabla 11.	Cáncer de páncreas. Datos cuantitativos	42
Tabla 12.	Cáncer de páncreas. Meta-análisis	44
Tabla 13.	Cáncer de ovario. Datos cuantitativos	46
Tabla 14.	Cáncer de ovario. Meta-análisis	48
Tabla 15.	Cáncer de esófago. Datos cuantitativos	50
Tabla 16.	Cáncer de esófago. Meta-análisis	52
Tabla 17.	Cáncer de estómago. Datos cuantitativos	54
Tabla 18.	Cáncer de estómago. Meta-análisis	55
Tabla 19.	Número de casos y controles incluidos en el MA	57
Tabla 20.	Meta-análisis de la PET y TC para el total de estudios de la RS	57
Tabla 21.	Resultados de los MA localizados en la literatura	60
Tabla 22.	Resultados de la PET para los pacientes con cáncer de mama y testículo	62
Tabla 23.	Comparación de resultados de los MDC y la PET	62
Tabla 24.	Resultados de la PET-FDG en los tumores de mama y testículo	63
Tabla 25.	Parámetros diagnósticos de la PET-FDG en el estudio del cáncer de mama	63
Tabla 26.	Parámetros diagnósticos de la PET-FDG en el estudio de tumores testiculares ..	64
Tabla 27.	Efectividad diagnóstica de la PET-FDG: resumen de parámetros diagnósticos de la PET en los tumores de mama y testículo de pacientes del UT-PET	64
Tabla 28.	Datos cualitativos de estudios PET-FDG procedentes de otras fuentes	118
Tabla 29.	Datos cuantitativos. Parámetros diagnósticos de la PET-FDG procedente de otras fuentes	119
Tabla 30.	Meta-análisis del total de pacientes procedentes de otras fuentes	119
Tabla 31.	Datos cualitativos de los estudios PET de pacientes con cáncer de mama procedentes de otras fuentes	120
Tabla 32.	Datos cuantitativos de los estudios PET de pacientes con cáncer de mama procedentes de otras fuentes	120
Tabla 33.	Datos cualitativos de los estudios PET de pacientes con tumores testiculares de otras fuentes	120
Tabla 34.	Datos cuantitativos de los estudios PET de pacientes con tumores testiculares de otras fuentes	121

Figuras

Pág.

Figura 1.	Se de la PET en cáncer de páncreas	45
Figura 2.	Se de la TC en cáncer de páncreas	45
Figura 3.	Se de la PET en cáncer de ovario	49
Figura 4.	Se de la TC en cáncer de ovario	49
Figura 5.	Se de la PET en cáncer de esófago	53
Figura 6.	Se de la TC en cáncer de esófago	53
Figura 7.	Se de la PET en cáncer de estómago	56
Figura 8.	Se de la TC en cáncer de estómago	56
Figura 9.	Se de la PET para el total de estudios incluidos en el meta-análisis	57
Figura 10.	Se de la TC para el total de estudios incluidos en el meta-análisis	58
Figura 11.	Curva SROC de la PET para el total de estudios incluidos en el meta-análisis .	58
Figura 12.	Curva SROC de la TC para el total de estudios incluidos en el meta-análisis ...	59

Siglas y acrónimos

¹⁸ F	¹⁸ F-Fluoro-desoxi-glucosa
AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
CPN	Cociente de Probabilidad Negativo
CPP	Cociente de Probabilidad Positivo
DD B/M	Diagnóstico Diferencial Benignidad/Malignidad
DD RD/RN	Diagnóstico Diferencial Recidiva/Radionecrosis
EE	Error Estándar
FN	Falsos Negativos
FP	Falsos Positivos
IC	Intervalo de Confianza
MA	Meta-análisis
MBE	Medicina Basada en la Evidencia
MDC	Métodos de Diagnóstico Convencional
MMTT	Marcadores Tumorales
OR	Odds Ratio
PD	Precisión Diagnóstica
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PR	Prueba de Referencia
QT	Quimioterapia
RS	Revisión Sistemática
RT	Radioterapia
Se	Sensibilidad
Sp	Especificidad
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i> , Valor de Captación Estándar
TC	Tomografía Axial Computerizada
UT-PET	Uso Tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones
VN	Verdadero Negativo
VP	Verdadero Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

Resumen

1. Objetivo del informe

La tomografía por emisión de positrones (PET) o el dispositivo híbrido PET-TC, que integra ambas tecnologías, la PET y la tomografía axial computerizada, constituyen un método de diagnóstico no invasivo que aporta información funcional y, en el caso de la PET-TC, funcional y anatómica, simultáneamente. Su efectividad clínica en determinados tumores ha sido estudiada a través del procedimiento de Uso Tutelado (UT).

El objetivo de este informe es establecer, a la vista de la evidencia científica disponible, la exactitud diagnóstica de la PET o PET-TC en otros procesos oncológicos no contemplados en dicho estudio de UT, en concreto para cáncer de páncreas, ovario, esófago, estómago, mama y testículo, y si esta tecnología es capaz de proporcionar una mejor información diagnóstica que los métodos habituales, con repercusión en el manejo terapéutico del paciente.

2. Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática y un meta-análisis de la literatura científica conforme a los principios metodológicos de la Colaboración Cochrane para estudiar la efectividad de la PET en el cáncer de páncreas, ovario, esófago y estómago. Para los tumores de mama y testiculares se han analizado los registros correspondientes del UT de pacientes que presentaban estos tumores, aunque no estaban contemplados en el protocolo.

La búsqueda sistemática de artículos se ha realizado, sin restricción de idiomas, en las bases de datos de la Cochrane, MEDLINE, EMBASE, CancerLit y SciSearch, utilizando las palabras claves del lenguaje controlado y libre, combinadas mediante diferentes operadores booleanos y de truncamiento. Se incluyeron artículos originales publicados en revistas con revisión por pares que realizaran PET o PET-TC en más de 12 pacientes. Se excluyeron artículos duplicados o con insuficiente información para su valoración. Se realizó una

evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios, según criterios de MBE para pruebas diagnósticas, y se tabularon las características y resultados de los artículos seleccionados.

Se hizo un MA global para los cuatro tumores (páncreas, ovario, esófago y estómago) sobre la capacidad diagnóstica de la PET o PET-TC y un MA para cada tipo de tumor y para cada situación clínica procedente.

3. Resultados

De los 509 artículos que inicialmente se recuperaron, 68 fueron seleccionados y, de ellos, 64 se utilizaron en el MA, de los cuales 25 alcanzaron un nivel 2b de evidencia, 3 un nivel 3b (ambos, con un grado de recomendación B) y los restantes 36 (el 56% del total) un nivel 4 (grado de recomendación C). Prácticamente la mitad tenía un nivel de calidad aceptable.

El número total de pacientes incluidos en el MA ha sido de 3.691 (1.780 casos y 1.911 controles). Los parámetros diagnósticos de la PET o PET-TC para el total de artículos incluidos en el MA han sido los siguientes: sensibilidad (Se) agregada 0,69 (IC al 95%, 0,67-0,71), especificidad (Sp) agregada 0,88 (0,86-0,89), y para la TC de 0,62 (0,59-0,65) y 0,87 (0,85-0,89), respectivamente. El área bajo la curva SROC de la PET fue de 0,88 (EE = 0,02), con el punto de Inouye-Sox (Q^*) de 0,81 (EE = 0,02), y para la TC de 0,93 (0,07) y 0,87 (0,09), respectivamente.

Los MA de PET en cáncer de páncreas, ovario, esófago y estómago han presentado resultados similares a los de TC, salvo en recurrencia de cáncer de ovario, donde la Se agregada de la PET ha sido de 0,82 (0,77-0,85) y la Sp agregada de 0,86 (0,80-0,91), frente a unos valores de TC de 0,59 (0,52-0,66) y 0,78 (0,67-0,86), respectivamente.

Se han incluido 29 pacientes con cáncer de mama y 10 con tumores testiculares. Para los primeros, la PET ha presentado una Se de 0,89 (0,67-0,97) y una Sp de 0,91 (0,62-0,98), y para los testiculares de 0,92 (0,54-0,99) y 0,75 (0,30-0,95), respectivamente.

4. Conclusiones y recomendaciones

La PET o PET-TC se presenta como una tecnología diagnóstica útil en la detección de tumores malignos, si bien la revisión y MA realizados constatan una aceptable calidad metodológica de los artículos publicados sobre esta tecnología en los tumores de páncreas, ovario, esófago y estómago, ya que un 56% se clasificaron como C4 y un 44% como B.

Comparando los resultados de este MA con diversos MA procedentes de la literatura médica, los únicos comparables eran dos artículos^{181,134}. Uno¹⁸¹ de esófago que presentaba unas Se y Sp agregadas para PET en el estudio de metástasis a distancia similares a las obtenidas en este informe. Otro¹³⁴ de recurrencia en cáncer de ovario dio resultados divergentes, quizás debido a que los artículos incluidos en él eran de clase C, excepto 2 de clase B (11,76%), mientras que en el presente infor-

me, de 18 artículos considerados, 6 son de clase B (33,33%).

Sin embargo, en este estudio la PET no aparece como primera opción discriminativa, debido a su baja Se global para estos cuatro tumores. Aunque la Sp de la PET aporta buenas prestaciones, es similar a la de la TC, por lo que tampoco se puede considerar una primera opción para confirmar casos. Aunque la OR fue superior en la PET, los datos de la curva SROC son favorables a la TC. No obstante, la Se de la PET en el estudio de recurrencias de cáncer de ovario es claramente superior a la de la TC, pero, debido a que los artículos fueron en su mayoría de baja calidad metodológica (C4), convendría realizar más estudios para confirmar estos datos preliminares, que no pueden considerarse definitivos. Igual sucede con los tumores de testículo y mama, en los que, debido al escaso número de pacientes considerados, sus resultados, aunque favorables para la PET, deben ser confirmados y, sobre todo, sentar las indicaciones clínicas en las que la PET pudiera tener un papel importante.

INAHTA Structured Abstract

TITLE: «PET-CT: INDICATIONS AND COUNTERINDICATIONS».

Author(s): Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Alcázar Alcázar R. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Health Technology Assessment Agency). **Contact:** Rodríguez Garrido M. **Date:** Jun 2006. **Pages:** 126. **References:** 332. **Price:** 10 Euros. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **ISBN:** 84-95463-33-4. **Technology:** PET-CT (Positron Emission Tomography-Computed Tomography), PET, CT. **MeSH keywords:** PET, FDG, Positron Emission Tomography, CT, Computed Tomography, Neoplasms, Pancreatic, Ovarian, Esophageal, Gastric, Breast, Testicular.

Purpose of assessment: The objective of this report is to assess, in light of the existing scientific evidence, the relative contribution of PET, PET-CT and CT alone to clinical management of patients with pancreatic, ovarian, esophageal, gastric, breast and testicular cancer. This report aims to answer if this technology is able to provide a higher diagnostic accuracy compared to other available technologies.

Clinical review: Systematic review and meta-analysis (MA) using the Evidence Based Medicine (EBM) criteria according to the Cochrane Collaboration methodology. Analysis of the available literature without language restriction on PET and PET-CT and from 2001.

Data Sources: MEDLINE, EMBASE, CANCELIT and Cochrane Library. **Basis for data selection:** Originals articles containing primary data of more than 12 human subjects, with PET using 18-FDG (18-Fluoro-deoxy-glucose). **Review process:** Undertaken by experts in Nuclear Medicine. **Cost/economic analysis:** No. **Expert opinion:** Expert review.

Content of report/Main findings: 509 articles were retrieved, but only 68 were finally selected and 64 included in the MA (3,691 patients, 1,780 cases and 1,911 controls). These 64 articles were classified according to their methodological quality and recommendation in classes B (28 articles) and C (36 articles). The pooled

sensitivity (Se) of PET was 0,69 (CI 95%, 0,67-0,71), pooled specificity (Sp) 0,88 (0,86-0,89), and 0,62 (0,59-0,65) and 0,87 (0,85-0,89), respectively, in the case of CT. The area under the SROC of PET was 0,88 (EE = 0,02) and the Inouye-Sox (Q*) point was 0,81 (EE = 0,02), and for CT, 0,93 (0,07) y 0,87 (0,09), respectively.

Very close results were found for PET and CT when the MA for the different types of tumor were performed, except for PET in the diagnostic of ovarian cancer relapse: the pooled Se was 0,82 (0,77-0,85) and the pooled Sp was 0,86 (0,80-0,91) and for CT these figures were 0,59 (0,52-0,66) and 0,78 (0,67-0,86), respectively.

Twenty nine patients with breast cancer and ten with testicular tumors have been included. For the first, the Se of PET was 0,89 (0,67-0,97) and the Sp was 0,91 (0,62-0,98), and in the second case, 0,92 (0,54-0,99) and 0,75 (0,30-0,95), respectively.

Conclusions/Recommendations: PET is a useful diagnostic technique for malignancy detection, although the acceptable methodological quality in the published works on this technology in pancreatic, ovarian, esophageal and gastric tumours is not is always correct (56% of C4 class).

The results of this MA agreed only with two^{181,134} MA from the medical literature. One¹⁸¹ concerning esophageal patients, with a pooled Se and Sp for PET in the setting of distant metastases close to ours. The second study¹³⁴ about PET in ovarian cancer resulted in different scores respecting to the present report, perhaps it was due to the fact that the articles included in this work were of C class (but two of B class, 11,76%), while in our report from 18 articles included, 6 were of B class (33,33%).

Notwithstanding, in this study PET doesn't appear as the first discriminative option, because of its low whole Se for these four tumours. Though the PET Sp was good enough (close to that obtained by CT), it can't be considered the first option for confirming cases. The PET OR was superior to the CT OR but the SROC curve was better for CT.

Anyway, in ovarian relapse, PET Se was clearly superior to CT Se, but as the majority of articles were of C4 EBM classification, it would be necessary to perform more works to confirm these preliminary results. In the case of PET in breast and testicular cancer, where

a low number of patients have been taken into account, the results are favourable for PET, but it must be assessed with more cases and set the clinical indications where PET may have a decisive role.

I. Introducción

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es la técnica de imagen dentro del campo de la medicina nuclear que más interés ha suscitado por su potencial capacidad diagnóstica, especialmente en oncología, pero también en patología neuropsiquiátrica y cardiológica¹⁻³. Su uso se extendió en el ámbito clínico en la década de los ochenta con la aparición de los tomógrafos que permitían estudios de cuerpo entero.

A principios del año 2001 se comercializó el primer PET-TC, un tomógrafo híbrido que combina estas dos técnicas diagnósticas, por un lado la PET y por otro la TC (Tomografía Axial Computerizada), integradas en un único dispositivo.

La PET es una tecnología mínimamente invasiva que aporta información funcional *in vivo* de los diferentes procesos fisiológicos o patológicos y, aunque tiene una gran resolución de contraste, su resolución espacial es baja. Por el contrario, la TC constituye una técnica de imagen estructural que permite un reconocimiento anatómico casi exacto y que, cuando se administra contraste intravascular, ofrece información sobre el flujo sanguíneo y la permeabilidad tisular. Por tanto, con este sistema híbrido se suma la información morfológica que ofrece la TC a la funcional de la PET, lo que permite suplir la carencia en resolución espacial de esta última.

Para estos equipos híbridos se combina una PET siempre del mayor rendimiento posible con una TC multicorte que, dependiendo de las aplicaciones clínicas previstas, será de mayor o menor rendimiento (de hasta 16 cortes y con o sin contraste⁴).

En función del radiofármaco utilizado en la prueba PET, la información que se genera es diferente (actividad metabólica celular, flujo sanguíneo, síntesis proteica, etc.). Los dos tipos de tomógrafos PET (cámaras PET dedicadas y PET-TC) utilizan preferentemente la ¹⁸F-FDG, fluoro-2-deoxi-glucosa marcada con ¹⁸F. Este radiofármaco es un análogo de la glucosa que, una vez en el interior de las células y tras ser fosforilada a ¹⁸F-FDG-6-fosfato, no puede seguir la ruta metabólica normal de la glucosa no marcada, sufriendo, así, el denominado «atrapamiento metabólico». Por este

motivo, la actividad detectada en las cámaras PET se relaciona estrechamente con el acúmulo de ¹⁸F-FDG-6-fosfato dentro de las células, que refleja su actividad glicolítica^{1,5}.

Las imágenes PET son reconstruidas por el procedimiento iterativo, y se dispone de ellas pocos minutos después de finalizar su adquisición. Es necesario corregir la atenuación de fotones que se produce en la adquisición de las imágenes PET para evitar la sobreestimación del tamaño de la lesión y la distorsión morfológica, y especialmente si se determina el SUV (*Standardized Uptake Value*). Esta corrección de atenuación de los datos de emisión se realiza mediante un mapa de atenuación creado a partir del estudio de transmisión, que en los tomógrafos PET se realiza con el *scan* de transmisión adquirido con una fuente externa de Ge-68, mientras que en los PET-TC los datos de transmisión derivan de la TC^{6,7}, lo que acorta considerablemente el tiempo global de exploración en comparación a la realizada en las cámaras que sólo son PET.

En la interpretación de estas imágenes PET-TC pueden presentarse diversos artefactos y errores, como los ocasionados por la presencia de implantes o prótesis metálicas^{8,9} o por la utilización de contrastes en la TC⁷. Por ello, se aconseja que las imágenes PET y TC se examinen y valoren juntas y por separado¹⁰.

En los procesos tumorales malignos, tanto el pronóstico como las opciones terapéuticas dependen de establecer un diagnóstico correcto sobre la patología y el estadio tumoral. En general, la mayoría de los protocolos de estadificación de patologías oncológicas incluye la realización de sucesivas pruebas diagnósticas, y la información procedente de éstas es fundamental para la planificación del tratamiento. La adecuada caracterización y localización de las lesiones primarias y metastásicas determinará el estadio tumoral, aunque lo fundamental es el impacto que dichas tecnologías puedan tener en el manejo de los pacientes.

En general, en la valoración de patología neoplásica, la PET permite discriminar entre tejido tumoral maligno y tejido sano, mientras que la TC aporta la información necesaria

para localizar y definir anatómicamente los tejidos tumorales. Las indicaciones más frecuentes de la PET o PET-TC incluyen la caracterización tumoral, la estadificación inicial y reestadificación de los procesos oncológicos, la detección de recidivas tumorales, la extensión tumoral, local y/o a distancia, y la monitorización de la respuesta tumoral a la terapia. Además, se reconoce su valor pronóstico y su utilidad en la planificación de la radioterapia, especialmente para los tomógrafos PET-TC.

En España, la utilización de la PET ha sido sometida a un proceso de evaluación de tecnologías a través del denominado Uso Tutelado (UT-PET)¹¹, con el que se ha valorado la efectividad de esta prueba en el diagnóstico de determinados tumores y en unas situaciones clínicas concretas. Sin embargo, no se contemplaba el análisis de la tecnología PET en los tumores de páncreas, ovario, esófago y estómago, para los que no existía suficiente evidencia científica cuando comenzó dicho estudio. Tampoco estaba prevista inicialmente la evaluación con el UT de la efectividad de la PET en el estudio de los tumores de mama y testiculares, pero se alcanzó una cifra mínima de pacientes con estos tumores para quienes se solicitó la prueba PET y se aportaron los resultados de la prueba de referencia.

El **cáncer de páncreas** es el tercer tumor maligno más frecuente del tracto gastrointestinal, tras el cáncer de colon y de recto, y la cuarta causa de muerte oncológica en ambos sexos en EE.UU.¹², aunque, según cifras del Centro Nacional de Epidemiología, en España es la sexta causa de muerte por cáncer en mujeres y séptima en hombres^{13,14}. La mayoría son adenocarcinomas ductales originados en la cabeza del páncreas. Se trata de un tumor muy agresivo, con una mortalidad muy elevada (cerca al 80-85% en el primer año del diagnóstico^{13,15}), en el que resulta fundamental el diagnóstico precoz y la correcta estadificación. Habitualmente se utilizan TC, ecografía, biopsia o laparoscopia para el diagnóstico de la enfermedad y de su extensión, pero para todas ellas se han descrito resultados falsos positivos y negativos que limitan o impiden establecer un tratamiento correcto¹⁶. En estos tumores, la PET-FDG parece útil para caracterizar correctamente una masa pancreática como maligna o pancreatitis crónica^{17,18} o fibrosis ocasionada por el tratamiento, para detectar metástasis hepáticas y para confirmar o descartar su recurrencia cuando se produce una elevación de los marcadores

tumorales (MMTT) y las pruebas de imagen convencional son negativas¹⁹⁻²².

Los **tumores de ovario** son los segundos tumores ginecológicos, tras el de útero²³; ocupan el quinto lugar en cuanto a incidencia de tumores y son la séptima causa de muerte por cáncer en mujeres en España¹³ y primera causa de muerte por cáncer ginecológico. La supervivencia de estos tumores a los 5 años es del 43% (intervalo de confianza, IC 95%, 40-46%).

Para la estadificación de estos tumores se recurre a la exploración física y a las pruebas de imagen como la ecografía y TC, pero en un porcentaje elevado de casos, en torno al 60-70%, el diagnóstico de la enfermedad se realiza en estadios avanzados, cuando ya se ha producido diseminación a distancia, fuera de la pelvis. Hasta un 60% de estas pacientes con enfermedad avanzada llega a desarrollar recurrencia tumoral debido a metástasis ocultas retroperitoneales o en peritoneo pélvico, incluso después de haber alcanzado la remisión completa tras el tratamiento. La recurrencia se sospecha ante la presencia de síntomas generales o locales sugestivos de recidiva o por la elevación de MMTT²⁴. La PET-FDG se presenta como una prometedora técnica adecuada para detectar de forma precoz la recidiva de los tumores ováricos, lo que resulta clave para una terapia eficaz²⁵⁻²⁷.

La incidencia del **cáncer de esófago** y de la unión gastroesofágica se ha incrementado desde la década de los ochenta y noventa, especialmente debido al aumento en la frecuencia de aparición de los adenocarcinomas asociados a esófago de Barrett. En EE.UU. es la séptima causa de muerte por cáncer en hombres¹², mientras que en España es la duodécima¹³. A los 5 años la supervivencia es de un 23% (16-35%)¹³. La mayoría de pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago tienen una enfermedad localmente avanzada ya en el momento del diagnóstico. La resección quirúrgica es el mejor tratamiento, aunque asociado a una alta morbi/mortalidad, y sólo eficaz en pacientes sin diseminación metastásica ni localmente avanzada.

Se requiere una adecuada estadificación inicial previa a la cirugía con la que descartar la existencia de metástasis y con la que realizar la correcta selección de pacientes candidatos a esofagectomía. Entre los métodos diagnósticos convencionales utilizados para estadificar este proceso tumoral destacan la TC, la ecografía y biopsia. La primera publicación científica sobre el uso de la PET en un pacien-

te con cáncer de esófago aparece en 1995²⁸. Desde entonces, otros estudios sugieren la utilidad de la PET para detectar recurrencias y metástasis a distancia, con un rendimiento diagnóstico superior al de los métodos convencionales^{29,30}. Por otro lado, la monitorización de la respuesta a la quimioterapia está adquiriendo cada vez más relevancia como indicación clínica de la PET por los resultados obtenidos hasta el momento^{31,32}.

El **cáncer gástrico** ocupa el segundo lugar entre los tumores digestivos, tanto en tasas de mortalidad como de incidencia en los países desarrollados. En Europa, el cáncer gástrico ocupa el sexto lugar en incidencia en hombres y el quinto en mujeres. En España, este tumor es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en hombres (por detrás de pulmón, colon y próstata) y el tercero en mujeres (después del de mama y el colorrectal)¹³. Se trata de un tumor con una baja supervivencia inferior al 30% a los 5 años, porque en un porcentaje alto de pacientes se detecta en fases avanzadas³³.

Una correcta evaluación prequirúrgica de la extensión tumoral resulta fundamental para el tratamiento y pronóstico de estos pacientes. Aunque no existen muchos datos sobre la utilidad de la PET en la detección de recurrencia de los carcinomas gástricos³⁴, algunos estudios han mostrado cifras relativamente bajas de sensibilidad (Se) y especificidad (Sp), que se han asociado con ciertos tipos histológicos. La elevada presencia de células en anillo de sello, que carecen del transportador tipo 1 de glucosa, parece relacionada con los falsos negativos de la PET descritos en el estudio de

estos tumores. Por otro lado, los tumores con positividad para dicho transportador han mostrado indicadores de mayor agresividad tumoral en comparación a los que carecen del mismo; de ahí que la captación de FDG se haya considerado como signo de malignidad³⁵⁻³⁷. La PET parece superior a los métodos diagnósticos convencionales (MDC) para detectar metástasis a distancia de los tumores gástricos, y algunos estudios están confirmando también su utilidad para monitorizar la respuesta a la quimioterapia (QT)^{38,39}.

El **cáncer de mama** es el tumor más frecuente en las mujeres y constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres⁴⁰ (segunda, tras el cáncer de pulmón, en EE.UU.¹²). Se trata de un tumor con alta supervivencia (78%, con un IC 95% de 77-79%)¹³ en países occidentales, consecuencia de los programas de *screening*, y cuya incidencia se ha visto incrementada de forma considerable, especialmente entre las décadas de los setenta a los noventa. Todo esto hace que sea un tumor de una alta prevalencia.

Los **tumores testiculares** son los más frecuentes en varones entre los 15 y 34 años, según cifras de la *Mayo Foundation for Medical Education and Research*. Presentan una supervivencia a los 5 años del 87% (IC 95%, 84-91%)¹³. Un 90% de todos son tumores germinales, bien seminomatosos o no seminomatosos. Se han descrito cifras elevadas de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) de la TC para el diagnóstico de este tumor y de sus posibles metástasis, por lo que se considera de interés disponer de otra tecnología, como la PET, que pudiera reducir los diagnósticos erróneos⁴¹.

II. Objetivo del estudio

El objetivo de este informe es determinar la capacidad diagnóstica de la PET o de la PET-TC en el estudio (diagnóstico, estadificación inicial y seguimiento) de los tumores de páncreas, ovario, esófago y estómago, no incluidos entre los evaluados en el UT de la PET, bien de forma aislada o en comparación a otras tecnologías diagnósticas.

Además, se presentan los resultados de efectividad diagnóstica de esta tecnología en los

tumores de mama y testículo procedentes de los registros de casos del UT-PET.

Este trabajo también persigue determinar la efectividad y el impacto clínico que la información obtenida con esta tecnología PET o PET-TC pueda suponer en el manejo de los enfermos, evitando la realización de otras pruebas diagnósticas o modificando el tratamiento.

III. Metodología

Se ha realizado una Revisión Sistemática (RS) de la literatura y un meta-análisis (MA) con el fin de analizar y sintetizar la evidencia actual disponible sobre la tecnología PET o PET-TC en el diagnóstico y manejo clínico de los tumores de páncreas, ovario, esófago y estómago.

Para determinar la utilidad de la PET o PET-TC en el cáncer de mama y de testículo se utilizaron los pacientes del UT-PET afectados por estos tumores.

III.1. Fuentes de información. Estrategias de búsqueda

La búsqueda se efectuó en enero de 2006, sin restricción de idioma y limitando la recuperación de artículos a partir del 1 de enero de 2001 —los artículos anteriores a esta fecha habían sido recogidos en la RS realizada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) en el año 2001⁴²—.

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CancerLit y SciSearch, con una estrategia de búsqueda adaptada a cada una de ellas, para localizar los estudios primarios que utilizaran la tecnología PET o PET-TC con fines diagnósticos y que cumplieran los criterios de inclusión-exclusión ya explicitados.

Para la selección de palabras claves se utilizó tanto el lenguaje controlado de cada base de datos (tesauros) como el lenguaje libre, combinando los términos elegidos con distintos operadores booleanos y de truncamiento. En el Anexo I se presentan las diferentes estrategias de búsqueda, de forma detallada y completa.

La búsqueda secundaria incluyó las bases de datos de la Cochrane Library, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHS-EED (National Health Service-Economic Evaluation Database), HTA (Health Technology Assessment Database), la ClinicalTrials.gov

del National Institute of Health, la NCI (National Cancer Institute)-Database y las bases de datos del CSIC: IME (Índice Médico Español), IBECS (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud) y LILAC (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud).

También se realizó una búsqueda manual a partir de las listas de referencia de los estudios primarios y revisiones identificados y de las tablas de contenido de las principales revistas relacionadas con la materia.

Para la gestión de las referencias bibliográficas se utilizó el programa Reference Manager v.11.

III.2. Identificación y selección de estudios

Para la selección de los estudios a incluir en la RS se establecieron los criterios de inclusión-exclusión que aparecen en las tablas 1 y 2.

Tabla 1

Criterios de inclusión

Criterios de inclusión y de cribado de los estudios (screening)
Artículos (no resúmenes) en cualquier lengua publicados en revistas de calidad (revisión por pares) que suministren datos primarios.
Sujetos humanos, no experimentación.
Estudios con, al menos, un número de sujetos examinados ≥ 12 .
Estudios que utilicen la tecnología PET o PET-TC en el cáncer de esófago, estómago, ovario o páncreas.
Estudios que contengan resultados de eficacia y efectividad clínica, o datos de manejo del enfermo (otras pruebas diagnósticas invasivas y no invasivas evitadas, cambios en el tratamiento).

Tabla 2
Criterios de exclusión

Criterios de exclusión
Artículos duplicados o desfasados por estudios subsiguientes con los mismos pacientes, el mismo propósito y de la misma institución.
Artículos que contengan insuficiente información para juzgar sobre la comparación entre casos y controles o que no informen sobre el protocolo del procedimiento seguido para realizar el estudio PET o el análisis.
Estudios que contemplen aspectos técnicos de la PET o PET-TC sin considerar los aspectos clínicos.
Estudios en animales.

Se realizó un primer cribado tras lectura del título, otro cribado posterior con la lectura del *abstract*, y la selección definitiva a partir del texto completo de los estudios preseleccionados.

III.3. Análisis de los artículos

La **extracción de datos** de cada artículo a texto completo se realizó utilizando un formula-

rio explícito de recogida de información basado en un informe del Center for Review and Dissemination (CRD)⁴³ (Anexo III).

Dos revisores evaluaron de forma ciega e independiente la **calidad metodológica** de estos trabajos, determinando si cumplían o no los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para pruebas diagnósticas (Anexo II), y se clasificó la **evidencia científica** según los niveles de evidencia y grados de recomendación del Centro británico para la MBE⁴⁴ (tabla 3). El grado de concordancia entre los revisores se estableció mediante el índice kappa.

Se analizaron de forma **cualitativa** los artículos que finalmente fueron aceptados para incluirse en esta RS. Ver tablas 6-9.

Los artículos con datos suficientes para calcular los parámetros diagnósticos de la PET o PET-TC se escogieron para realizar el **análisis cuantitativo o MA**. Para cada estudio se extrajeron, o en su defecto se calcularon, los parámetros diagnósticos de esta tecnología: Se, Sp, exactitud (PD), valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN), cocientes de probabilidad positivo y negativo (CPP y CPN) y Odds Ratio (OR), como medida de la potencia discriminatoria de la prueba⁴⁵, a partir de la tabla de contingencia de resultados de la PET o PET-TC frente al test de referencia. La agregación de la OR se realizó tras transformación logarítmica ($\ln OR$)^{46,47}. Todas las estimaciones se presentaron con un IC del 95%. El MA se realizó utilizando el programa estadístico MetaDisc⁴⁸.

Tabla 3

Grados de recomendación y niveles de evidencia científica

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Requisitos de las pruebas diagnósticas
A (estudios de nivel 1)	1a	Revisiones Sistemáticas (RS) con homogeneidad* de estudios diagnósticos de nivel 1; Reglas de Decisión Clínica† (CDR) con estudios de nivel 1b de diferentes centros clínicos
	1b	Estudio de cohortes validado con buenos‡ estándares de referencia; o CDR probado dentro de un centro clínico
	1c	SpPins y SnNoutsb absolutos§
B (estudios de nivel 2 ó 3 o extrapolaciones de estudios de nivel 1)	2a	Revisiones Sistemáticas (RS) con homogeneidad* de estudios diagnósticos de nivel ≥ 2
	2b	Estudio preliminar§§ de cohortes con buenos‡ estándares de referencia; CDR† tras derivación, o validado solamente sobre muestras divididas§§§ o bases de datos
	3a	Revisiones Sistemáticas (RS) con homogeneidad* de estudios diagnósticos de nivel 3b y de mejor nivel
	3b	Estudio no-consecutivo; o sin habersele aplicado consistentemente los estándares de referencia
C (estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 ó 3)	4	Estudio de casos y controles, estándar de referencia pobre o no independiente
D (evidencia de nivel 5 o estudios problemáticos inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel)	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en la fisiología; estudios de investigación de referencia o «primeros principios»

* Entendemos por homogeneidad una RS que está libre de variaciones importantes (heterogeneidad) en las direcciones y grados de los resultados entre los estudios individuales. No todas las RS con heterogeneidad estadísticamente significativa tienen que ser engorrosas, y no toda heterogeneidad importante tiene que ser estadísticamente significativa. Como se dice más adelante (notas), los estudios con heterogeneidad importante deben ser marcados con un signo menos al final de su nivel designado. † CDR = Reglas de Decisión Clínica: se trata de algoritmos o sistemas de puntuación que llevan a una estimación pronóstica o a una categoría diagnóstica. ‡ Los buenos estándares de referencia son independientes de la prueba, y aplicados con cegamiento o aplicados objetivamente a todos los pacientes. Los estándares de referencia pobres son aplicados al azar, pero aún de forma independiente de la prueba. La utilización de un estándar de referencia no independiente (donde la prueba está incluida en la «referencia», o donde el realizar la prueba afecta a dicha «referencia») implica un nivel 4. § Un SpPin absoluto es un hallazgo diagnóstico cuya especificidad es tan alta que un resultado positivo da por hecho el diagnóstico. Un SnNout absoluto es un hallazgo diagnóstico cuya sensibilidad es tan alta que un resultado negativo excluye el diagnóstico. §§ Un estudio de validación prueba la calidad de un test diagnóstico específico, basándose en la evidencia previa. Un estudio preliminar reúne información y capta los datos (por ejemplo, utilizando un análisis de regresión) para encontrar qué factores son significantes. §§§ La validación por una muestra dividida se consigue reuniendo toda la información en una sola parte; después esto se divide artificialmente en muestras de «derivación» y de «validación».

Notas: Los usuarios pueden añadir un signo menos para denotar el nivel en el que el estudio analizado falla en suministrar una respuesta concluyente a causa de: 1) por un resultado único con un amplio IC (por ejemplo, un ARR en un ECC resulta no ser estadísticamente significativo pero cuyo IC no permite excluir un beneficio o perjuicio clínicamente importante), o 2) una Revisión Sistemática con heterogeneidad problemática pero estadísticamente significativa, o 3) tal evidencia no es concluyente y, por lo tanto, puede generar solamente recomendaciones de grado D.

IV. Resultados

IV.1. Resultados de la búsqueda. Identificación y selección de los estudios

El número total de estudios primarios localizados en Medline y Embase (tras eliminar los duplicados de ambas) para cada uno de los cuatro tipos de tumores se presenta en la tabla 4.

Dos investigadores (MRG y CAB) realizaron un primer cribado de las referencias recuperadas en la búsqueda en función de si el título de

las mismas se ajustaba a los criterios de inclusión previamente establecidos. Se eliminaron aquellas referencias cuyo título no correspondía a los objetivos del estudio y que no cumplían los criterios de inclusión, además de descartar las duplicadas. Así, de un total inicial de 509 referencias, tras la exclusión primaria quedaron 318 preseleccionadas (inclusión primaria). Posteriormente, se procedió a la lectura del *abstract* de estos 318 artículos y se seleccionaron 125, que se obtuvieron a texto completo. Finalmente, tras la lectura de estos artículos se seleccionaron 69 (tabla 4).

Los artículos excluidos y el motivo de exclusión se presentan en la tabla 5.

Tabla 4

Resultados de la búsqueda. Cribado de artículos

Tipo de tumor	Localizados inicialmente	Seleccionados tras lectura del título	Seleccionados tras lectura del <i>abstract</i>	Seleccionados tras lectura del texto completo
Páncreas	139	77	34	18
Ovario	112	67	35	25
Esófago	185	94	43	16
Estómago	73	42	13	9
TOTAL	509	280	125	68

Tabla 5

Artículos no incluidos/excluidos de PET en cáncer de páncreas

Motivos no inclusión/exclusión	Artículos no incluidos/excluidos
Tratan sobre la utilidad del SUV, se compara este índice con otros marcadores, etc.	Nitzsche ⁴⁹ , Lyshchik ⁵⁰ , Buck ⁵¹ , Higashi ⁵² , Eckel ⁵³ , Nakata ⁵⁴
Se comparan varios radiofármacos PET	Hellwig ⁵⁵ , Eriksson ⁵⁶ , Eriksson ⁵⁷
Un caso o menos de los requeridos entre los criterios de inclusión	Nishiguchi ⁵⁸ , Yoon ⁵⁹ , Nguyen ⁶⁰ , Tutton ⁶¹ , Bean ⁶² , Yoshioka ⁶³ , Takamori ⁶⁴ , Ruf ⁶⁵ , Canessa ⁶⁶ , Goh ⁶⁷ , Noji ⁶⁸
Editoriales, cartas, etc.	Malesci ⁶⁹ , Divgi ⁷⁰ , Alazraki ⁷¹
Revisiones narrativas	Higashi ⁷² , Bombardieri ⁷³ , Hanbidge ²¹ , Delbeke ⁷⁴ , Katz ⁷⁵ , Kalra ⁷⁶ , Tamm ²² , Chin ⁷⁷ , Alazraki ⁷¹ , Zimny ⁷⁸ , McAuley ⁷⁹ , Del Frate ⁸⁰ , Freeny ⁸¹ , Balci ⁸² , Saisho ⁸³ , Van Kuwen ⁸⁴ , Buell ⁸⁵
Meta-análisis	Orlando ¹⁶
No disponibles	Keith ⁸⁶ , Anderson ⁸⁷
Idioma (chino, húngaro...)	Papós ⁸⁸ , Granov ⁸⁹ , Granov ⁹⁰ , Voth ⁹¹
No se ajustan a los criterios de inclusión	Sahani ⁹² , Yoshioka ⁹³ , Sperti ⁹⁴ , Buck ⁵¹ , Heinrich ⁹⁵ , Kaltsas ⁹⁶ , Wilkinson ⁹⁷ , Bombardieri ⁹⁸ , Eckel ⁵³ , Van Heertum ⁹⁹ , Sundin ¹⁰⁰ , Kalady ¹⁰¹

Tabla 5 cont.

Artículos no incluidos/excluidos de PET en cáncer de ovario

Motivos no inclusión/exclusión	Artículos no incluidos/excluidos
No se aportan suficientes datos para determinar la efectividad diagnóstica de la PET	Avril ¹⁰²
Tratan sobre la utilidad del SUV, se compara este índice con otros marcadores, etc.	Kurokawa ¹⁰³ , Menzel ¹⁰⁴
Se comparan varios radiofármacos PET	Torizuka ¹⁰⁵
Un caso o menos de los requeridos entre los criterios de inclusión	Ames ¹⁰⁶ , Kurokawa ¹⁰⁷ , Ho ¹⁰⁸ , Henley ¹⁰⁹ , Chen ¹¹⁰ , Cserepes ¹¹¹ , Bristow ¹¹² , Makhija ¹¹³ , Barranger ¹¹⁴ , Martínez-Román ¹¹⁵ , Díaz-Montes ¹¹⁶ , Koyama ¹¹⁷ , Ishiko ¹¹⁸
Editoriales, cartas, etc.	Markman ¹¹⁹ , Markman ²⁶
Revisiones narrativas	Corone ¹²⁰ , Dehdasti ¹²¹ , Yen ¹²² , Lamy ²⁵ , Zimny ¹²³ , Tammela ¹²⁴ , Huglo ¹²⁵ , Grahek ¹²⁶ , Nakamoto ²⁷ , Pannu ¹²⁷ , Reinhardt ¹²⁸ , Kumar ¹²⁹ , Anónimo ¹³⁰
Revisiones sistemáticas y meta-análisis	FNCLCC ¹³¹ , Talbot ¹³² , Havrilesky ¹³³ , Ruiz-Hernández ¹³⁴
No disponibles	Yen ¹³⁵ , Kawahara ¹³⁶
Idioma (chino...)	Zhu ¹³⁷ , Ding ¹³⁸
No se ajustan a los criterios de inclusión	Baum ¹³⁹ , Koyama ¹¹⁷

Tabla 5 cont.

Artículos no incluidos/excluidos de PET en cáncer de esófago

Motivos no inclusión/exclusión	Artículos no incluidos/excluidos
Tratan sobre la utilidad del SUV, se compara este índice con otros marcadores, etc.	Van Westreenen ¹⁴⁰ , Kato ¹⁴¹ , Rampin ¹⁴² , Tohma ¹⁴³ , Choi ¹⁴⁴ , Thomas ¹⁴⁵ , Menzel ¹⁴⁶ , Blackstock ¹⁴⁷
Se comparan varios radiofármacos PET	Jager ¹⁴⁸ , Van Westreenen ¹⁴⁹ , Tian ¹⁵⁰
Un caso o menos de los requeridos entre los criterios de inclusión	Torii ¹⁵¹ , Fogarty ¹⁵² , Neto ¹⁵³ , Shrikanthan ¹⁵⁴ , Wu ¹⁵⁵ , Chang ¹⁵⁶ , Kimura ¹⁵⁷ , Basu ¹⁵⁸ , Menzel ¹⁵⁹ , Schefter ¹⁶⁰
Editoriales, cartas, etc.	Libérale ¹⁶¹ , Couper ¹⁶² , Pramesh ¹⁶³
Revisiones narrativas	Chin ¹⁶⁴ , Castillo ¹⁶⁵ , Flamen ¹⁶⁶ , Dehdashti ¹⁶⁷ , Bourget ¹⁶⁸ , Bourget ¹⁶⁹ , Larson ¹⁷⁰ , Von Rahden ¹⁷¹ , Flamen ¹⁷² , Sherman ¹⁷³ , Kostakoglu ¹⁷⁴ , Lerut ¹⁷⁵ , Weber ¹⁷⁶ , Abdalla ¹⁷⁷ , Reed ¹⁷⁸ , Anónimo ¹⁷⁹ , Korst ¹⁸⁰
Meta-análisis	Van Westreenen ¹⁸¹ , Westerterp ³²
No disponibles	Swisher ¹⁸² , Imdahl ¹⁸³
Idioma (chino, húngaro...)	Junginger ¹⁸⁴ , Tamura ¹⁸⁵ , Noboru ¹⁸⁶ , Ishibashi ¹⁸⁷ , Schwacha ¹⁸⁸
No se ajustan a los criterios de inclusión	Wallace ¹⁸⁹ , Bombardieri ¹⁹⁰ , Kinkel ¹⁹¹ , Van Westreenen ¹⁹² , Kneist ¹⁹³ , Swisher ¹⁹⁴ , Hong ¹⁹⁵ , Moreau ¹⁹⁶ , Brink ¹⁹⁷ , Moreau ¹⁹⁸ , Song ¹⁹⁹ , Konski ²⁰⁰ , Weber ³¹ , Downey ²⁰¹ , Wieder ²⁰² , Van Westreenen ²⁰³ , Van Westreenen ²⁰⁴ , Arslan ²⁰⁵ , Kroep ²⁰⁶ , Nakamura ²⁰⁷ , Vrieze ²⁰⁸ , Ott ²⁰⁹ , Kato ^{147,210} , Flamen ^{147,211} , Swisher ^{147,194} , Kneist ²⁹ , Kneist ¹⁹³ , Paul ²¹²

Tabla 5 cont.

Artículos no incluidos/excluidos de PET en cáncer de estómago

Motivos no inclusión/exclusión	Artículos no incluidos/excluidos
Tratan sobre la utilidad del SUV, comparando este índice con otros marcadores, proteínas como la Glut, etc.	Kamel ²¹³ , Israel ²¹⁴ , Kroep ²¹⁵
Un caso o menos de los requeridos entre los criterios de inclusión	Nakai ²¹⁶ , Van Kouwen ²¹⁷ , Hoffman ²¹⁸ , Wilkinson ²¹⁹ , Domínguez ²²⁰ , Buyyounouski ²²¹ , Ak ²²² , Czekalla ²²³ , Kamimura ²²⁴ , Loughrey ²²⁵ , Demura ²²⁶
Revisiones narrativas	Chin ¹⁶⁴ , Dehdashti ¹⁶⁷ , Flamen ¹⁷² , Weber ¹⁷⁶ , Bourget ²²⁷ , Gretscher ²²⁸ , Montravers ²²⁹ , Abdalla ²³⁰ , Bombardieri ¹⁹⁰
No disponibles	Tian ²³¹ , Goldstein ²³²
Idioma (chino, húngaro...)	Takei ²³³ , Kato ²³⁴ , Kotake ²³⁵
No se ajustan a los criterios de inclusión	Bombardieri ¹⁹⁰ , Kinkel ¹⁹¹ , Hersch ²³⁶ , Kumar ²³⁷ , Takamori ²³⁸

Los meta-análisis^{16,32,134,181} localizados en esta búsqueda no se han incluido, pero se han considerado aparte de los artículos seleccionados para la RS.

IV.2. Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los estudios fue evaluada independientemente y a ciegas por dos revisores (MRG y CAB) utilizando la tabla de la clasificación de la evidencia anteriormente citada. Los niveles de evidencia y graduación de las recomendaciones se analizaron de forma independiente por los dos investigadores citados para cada artículo incluido definitivamente (total $n = 68$) que tratara de la técnica PET o PET-TC.

Se alcanzó un índice kappa de coincidencia para los niveles de evidencia del 0,42, con un error estándar (EE) de 0,77 (IC 95% de 0,269 a 0,572). Las discrepancias ($n = 20$) se resolvieron por consenso en una reunión en la que participaron los dos investigadores citados tras haber considerado de nuevo el texto completo de los artículos en los que hubo discrepancias.

IV.3. Extracción de datos

Dos investigadores (CRG, CAB) realizaron la extracción de datos de los artículos finalmente seleccionados. Estos datos extraídos incluyeron información general sobre el artículo (primer autor, año y revista de publicación), tipo de estudio, características de los pacientes, número de casos y controles seleccionados para cada estudio, tipo de tumor y su localización, indicaciones de la prueba PET o

PET-TC contempladas, técnica empleada y características de la misma (si la TC se realizó o no con contraste, modalidad de la corrección de la atenuación, datos del SUV, etc.). También se incluyeron como medidas de resultados los principales parámetros diagnósticos de Se, Sp, VPP, VPN, PD, CPP, CPN y OR. Ver Anexo III.

IV.4. Análisis cualitativo y cuantitativo

El análisis cualitativo aumenta la fuerza de la evidencia. Fletcher y Sackett fueron los que primero generaron, hace 20 años, «niveles de evidencia» para dar rangos a la validez de la evidencia cuando trabajaban para la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Hemos utilizado el último marco analítico⁴⁴ desarrollado por Bob Phillips y cols. del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia británico (CEBM, Oxford, mayo de 2001). Para los estudios incluidos sólo fueron aplicables los niveles de evidencia 2b, 3b y 4.

Las tablas 6 a 9 resumen los datos principales de los artículos sobre páncreas, ovario, esófago y estómago, respectivamente. En cada una de ellas se presentan el primer autor de cada trabajo y datos bibliográficos, el número de casos y controles incluidos, el tipo de estudio, las indicaciones clínicas para las que se solicitó la PET, ciertos aspectos sobre las tecnologías empleadas y sus resultados, y sobre el test de referencia empleado para verificar los resultados. Además, en estas tablas se presentan los resultados del análisis de la calidad metodológica y clasificación de la evidencia.

Tabla 6

Cáncer de páncreas. Análisis de la evidencia. Calidad metodológica

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	Número de sujetos: A/casos B/controles	Tipo de estudio	Indica- ciones contem- pladas	¿Se ha realizado PET o PET-TC?	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET y su resultado	¿Cuál ha sido la prueba de referencia?	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conoci- miento de los estándares estadísticos	Interpretación de los están- dares diag- nósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Clasificación de la calidad según la MBE
Kasperk y cols. ²³⁹ World J Surg 2001(25):1134-39	A/84 B/19	Prospectivo	Detección tumoral	PET	ECO (A/70 B/33) CPRE (A/55 B/48) TC (A/70 B/33)	AP	Sí	Sí	Sí	No se especifica	C4
Schwarz y cols. ²⁴⁰ Am J Surg 2001;182:243-249. Tumor periampular	A/50 B/45	Prospectivo Muestra consecutiva	Detección tumoral pretrata- miento	PET	TC (A/41 B/39) RM (A/32 B/39) ECO-EDA (A/40 B/51)	AP Seguimiento clínico durante 1 año	Sí	Sí	Sí	Sí	2b
Sperti y cols. ²⁴¹ Ann Surg 2001;234(5):675-680	A/17 B/39	Prospectivo	Detección tumoral pretrata- miento	PET	TC + CA 19.9 (A/16 B/40)	AP y seguimiento clínico	Sí	Sí	Sí	No se especifica	2b
Koyama y cols. ²⁴² Ann Nucl Med 2001;15(3):217-224	A/65 B/21	Prospectivo	Detección tumoral pretrata- miento	PET	TC (A/67 B/19) RM (A/27 B/10)	AP y seguimiento clínico	Sí	Sí	Sí	Sí	3b
Jadvar y cols. ²⁴³ Abdom Imaging 2001;(26):254-259	A/9 B/11	Prospectivo Muestra consecutiva	Detección primaria tumoral y recurrencia	PET	TC (A/15 B/5) CA 19.9 (A/18 B/2)	AP Seguimiento clínico	Sí	Sí	Sí	No	2b

Tabla 6 (continuación)

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	Número de sujetos: A/casos B/controles	Tipo de estudio	Indica- ciones contem- pladas	¿Se ha realizado PET o PET-TC?	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET y su resultado	¿Cuál ha sido la prueba de referencia?	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conoci- miento de los estándares estadísticos	Interpretación de los están- dares diag- nósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Clasificación de la calidad según la MBE
Papos y cols. ²⁴⁴ Clin Nucl Med 2001;27(3):197-201	A/6 B/16	No se especifica recogida de datos	Detección tumoral	PET	ECO abd (A/14 B/7) CA 19.9 (A/8 B/12) TC (A/14 B/8) CPRE (A/4 B/14)	AP Seguimiento clínico al menos 6 meses	Sí	Sí	No	No	C4
Valinas y cols. ²⁴⁵ Gastroenterol Clin Biol 2002;26:888-892	A/22 B/2	No se especifica recogida de datos	Detección tumoral pretrata- miento y metástasis	PET	ECO abd TC y ECO-EDA	AP	Sí	Sí	No	No	C4
Keith y cols. ⁸⁶ Australas Radiol 2003;47:17-21	A/5 B/10	Prospectivo Muestra consecutiva	Detección tumoral pretrata- miento y recurrencia	PET	ECO TC	AP Seguimiento clínico medio de 434 días	Sí	Sí	No se especifica	No se especifica	C4
Lemke y cols. ²⁴⁶ J Nucl Med 2004;45:1279-1286	A/64 B/36	Prospectivo	Detección tumoral	Fusión PET y TC	TC (A/62 B/38)	AP Seguimiento clínico al menos 1 año	Sí	Sí	No se especifica	No se especifica	C4
Rasmussen y cols. ²⁴⁷ Scand J Surg 2004;93:191-197	A/12 B/8	Prospectivo	Detección tumoral	PET	Pruebas diagnósticas conven- cionales	AP	Sí	Sí	Sí	No se especifica	2b
Borbath y cols. ²⁴⁸ Pancreatology 2005;5:553-561	A/48 B/11	Retros- pectivo Muestra consecutiva	Detección tumoral	PET	RM (A/43 B/16) ECO (A/49 B/10)	AP en 49 pacientes Seguimiento clínico de 6 meses en 10	Sí	Sí	Sí	Sí	2b

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	Número de sujetos: A/casos B/controles	Tipo de estudio	Indica- ciones contem- pladas	¿Se ha realizado PET o PET-TC?	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET y su resultado	¿Cuál ha sido la prueba de referencia?	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conoci- miento de los estándares estadísticos	Interpretación de los están- dares diag- nósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Clasificación de la calidad según la MBE
Kula y cols. ²⁴⁹ Nowotwory J Oncol 2005;55(5):373-79	A/12 B/10	Retros- pectivo	Detección de tumor primario y recurrencia	PET-TC	Técnicas diagnósticas conven- cionales	AP Seguimiento clínico entre 6-18 meses	Sí	Sí	No	No	C4
Lytras y cols. ²⁵⁰ Dig Surg 2005;22:55-62	A/78 B/34	Prospectivo	Detección tumoral pretrata- miento	PET	TC (A/64 B/18)	AP	Sí	Sí	Sí	Sí	2b
Nishiyama y cols. ²⁵¹ Nucl Med Commun 2005;26:895-901	A/55 B/31	Prospectivo	Detección tumoral	PET	Técnicas diagnósticas conven- cionales	AP Seguimiento clínico radiológico de al menos 6 meses	Sí	Sí	No	No	C4
Nishiyama y cols. ²⁵² Ann Nucl Med 2005;(19)6:491-497	A/16 B/26	Prospectivo. Muestra consecutiva	Detección de metástasis	PET	TC	AP Seguimiento clínico medio de 249 días	Sí	Sí	Sí	Sí	2b
Ruf y cols. ²⁵³ Pancreatology 2005;5:266-272	A/23 B/8	Prospectivo	Recu- rrencias	PET	TC + RM (A/9 B/22)	AP y seguimiento clínico	Sí	Sí	Sí	No se especifica	2b
Sperti y cols. ²⁵⁴ J Gastrointest Surg 2005;9(1):22-29	A/17 B/33	Prospectivo	Detección tumoral	PET	TC + CA 19.9 (A/15 B/35)	AP y seguimiento clínico	Sí	Sí	Sí	No se especifica	2b
Van Kouwen y cols. ²⁵⁵ Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:399-404	A/32 B/77	No se especifica recogida de datos	Detección tumoral	PET	No se especifica	AP Seguimiento clínico medio de 22,1 meses	Sí	Sí	Sí	No se especifica	C4

AP = anatomía patológica, PET = tomografía por emisión de positrones, TC = tomografía axial computerizada, RM = resonancia magnética, ECO-EDA = ecografía endoscópica, abd = abdominal.

Tabla 7

Cáncer de ovario. Análisis de la evidencia. Calidad metodológica

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	Número de sujetos: A/casos B/controles	Tipo de estudio	Indica- ciones contem- pladas	¿Se ha realizado PET o PET-TC?	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET y su resultado	¿Cuál ha sido la prueba de referencia?	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conoci- miento de los estándares estadísticos	Interpretación de los están- dares diag- nósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Clasificación de la calidad según la MBE
Grab y cols. ²⁵⁶ Gynecol Oncol 2000;77:454-459. Masa ovárica	A/12 B/89	Cohorte consecutiva	Diagnóstico de cáncer	PET	ECO- Transvaginal (A/47 B/54) RM (A/24 B/77)	AP	Sí	Sí	Sí	No se especifica	2b
Kubik-Huch y cols. ²⁵⁷ Eur Radiol 2000;10:761-767	A/12 B/5	Prospectivo	Tumor primario, recurrencia y metástasis	PET	TC (A/8 B/6) RM (A/10 B/6)	AP	Sí	Sí	Sí	Sí	2b
Nakamoto y cols. ²⁵⁸ AJR 2001;176:1449-1454	A/13 B/11	Prospectivo	Recurrencia	PET	TC, RM, Marcadores tumoraes (A/12 B/12)	AP y seguimiento clínico mínimo de 6 meses	Sí	Sí	No	No	C4
Rieber y cols. ²⁵⁹ AJR 2001;177:123-129	A/12 B/91	Muestra consecutiva	Lesión tumoral	PET	ECO (A/48 B/55) RM (A/25 B/78)	AP	Sí	Sí	Sí	No se especifica	2b
Rose y cols. ²⁶⁰ Gynecol Oncol 2001;82:17-21	A/11 B/11	Prospectivo	Recurrencia	PET	CA 125, TC abd-pélico	AP	Sí	Sí	No se especifica	No se especifica	C4
Zimny y cols. ²⁶¹ Gynecol Oncol 2001;83:310-315	A/88 B/18	Retrospectivo	Recurrencia	PET	CA 125 TC ECO	AP Seguimiento clínico de 12 a 22 meses	Sí	Sí	Sí	No se especifica	C4

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	Número de sujetos: A/casos B/controles	Tipo de estudio	Indica- ciones contem- pladas	¿Se ha realizado PET o PET-TC?	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET y su resultado	¿Cuál ha sido la prueba de referencia?	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conoci- miento de los estándares estadísticos	Interpretación de los están- dares diag- nósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Clasificación de la calidad según la MBE
Chang y cols. ²⁶² Neoplasma 2002;49(5):329-334	A/20 B/8	(No especifica recogida de datos)	Recurrencia	PET	CA 125 (A/28 B/0)	AP Seguimiento clínico > 1 año	Sí	Sí	No	No	C4
Torizuka y cols. ²⁶³ Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29:797-803	A/20 B/5	Muestra no consecutiva	Recurrencia	PET	CA 125 (A/15 B/10) TC y RM (A/11 B/14)	AP Seguimiento clínico > 6 meses	Sí	Sí	No	Sí	2b
Cho y cols. ²⁶⁴ AJR 2002;179:391-395. Ca de ovario epitelial	A/16 B/15	Retrospectivo. Muestra consecutiva	Recurrencia	PET y fusión PET-TC	TC (A/12 B/9)	AP	Sí	Sí	Sí	No	C4
Fenchel y cols. ²⁶⁵ Radiology 2002;223:780-788. Masa ovárica	A/12 B/87	Prospectivo. Muestra consecutiva	Diagnóstico de cáncer	PET	ECO- Transvaginal (A/46 B/53) RM (A/24 B/75)	AP	Sí	Sí	Sí	Sí	2b
García-Velloso y cols. ²⁶⁶ An Sist Sanit Navarra 2002;25(1):21-29. Ca de ovario epitelial	A/13 B/11	Muestra no consecutiva	Persistencia tumoral o recidiva	PET	TC (A/4, B/20) CA 125 (A/10, B/14)	AP Seguimiento clínico medio de 11,2 meses	Sí	Sí	No se especifica	No se especifica	C4
Picchio y cols. ²⁶⁷ Q J Nucl Med 2003;47(2):77-88	A/13 B/12	Prospectivo	Persistencia tumoral	PET	CA 125 (A/10 B/15) TC (A/10 B/15)	AP	Sí	Sí	No	No	C4
Drieskens y cols. ²⁶⁸ Gynecol Obstet Invest 2003;55(3):130-134	A/38 B/35 (73 piezas quirúrgicas)	Prospectivo	Metástasis	PET	TC (A/36 B/37)	AP	Sí	Sí	Sí	Sí	2b

Tabla 7 (continuación)

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	Número de sujetos: A/casos B/controles	Tipo de estudio	Indica- ciones contem- pladas	¿Se ha realizado PET o PET-TC?	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET y su resultado	¿Cuál ha sido la prueba de referencia?	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conoci- miento de los estándares estadísticos	Interpretación de los están- dares diag- nósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Clasificación de la calidad según la MBE
Bristow y cols. ²⁶⁹ Gynecol Oncol 2003;90:519-528. Ca de ovario Epitelial	A/18 B/4	Prospectivo	Detección de recidiva	PET-TC	CA125 (A/22 B/0) TC (A/7 B/15)	AP	Sí	Sí	Sí	No	2b
García-Velloso y cols. ²⁷⁰ Rev Esp Med Nucl 2003;22(4):217-2232	A/19 B/	Retrospectivo	Detección de recidiva	PET	TC (A/11, B/10) CA 125 (A/16, B/5)	AP Seguimiento clínico medio de 11 meses	Sí	Sí	No se especifica	No se especifica	C4
Sarandi y cols. ²⁷¹ Medecine Nucleaire 2004;28(4):139-145	A/24 B/6	Retrospectivo	Recurrencia	PET-TC	TC y RM (A/23 B/7)	AP Seguimiento clínico > 6 meses	Sí	Sí	No se especifica	No se especifica	C4
Kim y cols. ²⁷² Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:196-201	A/37 B/18	Retrospectivo	Recurrencia	PET	Laparotomía por segunda intención	AP y seguimiento clínico de 5 a 71 meses	Sí	Sí	No	No	C4
Sironi y cols. ²⁷³ Radiology 2004;233:433-440	A/17 B/14	Prospectivo. Muestra consecutiva	Persistencia tumoral	PET-TC	CA 125	AP	Sí	Sí	Sí	No	C4
Yoshida y cols. ²⁷⁴ AJR 2004;182:227-233	A/15 B/0	Prospectivo. Muestra no consecutiva	Afectación tumoral pretrata- miento	PET y fusión PET-TC	TC	AP	No	Sí	No	No	C4
Pannu y cols. ²⁷⁵ Abdom Imaging 2004;39:398-403	A/11 B/5	Retrospectivo	Metástasis y recurrencia	PET-TC	No se refiere	AP	Sí	Sí	Sí	Sí	C4

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	Número de sujetos: A/casos B/controles	Tipo de estudio	Indica- ciones contem- pladas	¿Se ha realizado PET o PET-TC?	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET y su resultado	¿Cuál ha sido la prueba de referencia?	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conoci- miento de los estándares estadísticos	Interpretación de los están- dares diag- nósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Clasificación de la calidad según la MBE
Takekuma y cols. ²⁷⁶ Int J Clin Oncol 2005;10:177-181	A/26 B/3	No consecutiva	Recurrencia	PET	CA 125 (A/23 B/6) TC/RM (A/9 B/20)	AP Seguimiento clínico a los 3 meses	Sí	Sí	No se especifica	No se especifica	C4
Ruiz-Hernández y cols. ²⁷⁷ Rev Esp Med Nucl 2005;24(2):113-226	A/37 B/6	Retrospectivo	Detección de recidiva	PET	TC (A/21, B/22) CA 125 y CA 19.9 (A/32, B/11)	AP Seguimiento clínico > 12 meses	Sí	Sí	No	No	C4
Bristow y cols. ²⁷⁸ Gynecol Oncol 2005;99:294-300	A/12 B/2	Retrospectivo	Recurrencia ganglionar	PET-TC	CA 125 (A/14 B/0) TC (A/8 B/4)	AP	Sí	Sí	No se especifica	No	C4
Hauth y cols. ²⁷⁹ Eur J Radiol 2005;(56):263-268	A/11 B/8	Prospectivo	Recurrencia	PET y fusión PET-TC	TC (A/8 B/11)	AP y seguimiento clínico durante 6 meses	Sí	Sí	No	No se especifica	C4
Nanni y cols. ²⁸⁰ EJSO 2005;31:792-797	A/34 B/7	Prospectivo. Muestra consecutiva	Recurrencia	PET-TC	Técnicas diagnósticas convenciona- les y CA 125	AP y seguimiento clínico de 1 a 3 meses	Sí	Sí	Sí	No se especifica	2b

AP = anatomía patológica, PET = tomografía por emisión de positrones, TC = tomografía axial computerizada, RM = resonancia magnética, ECO-EDA = ecografía endoscópica, abd = abdominal.

Tabla 8

Cáncer de esófago. Análisis de la evidencia. Calidad metodológica

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	Número de sujetos: A/casos B/controles	Tipo de estudio	Indica- ciones contem- pladas	¿Se ha realizado PET o PET-TC?	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET y su resultado	¿Cuál ha sido la prueba de referencia?	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conoci- miento de los estándares estadísticos	Interpretación de los están- dares diag- nósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Clasificación de la calidad según la MBE
Brücher y cols. ²⁸¹ Ann Surg 2001;233(3):300-309. Carcinoma localmente avanzado de células escamosas	A/13 B/11	Prospectivo	Respuesta a QT o RT precirugía (neoadyu- vante)	PET	TC, ECO-EDA	AP	Sí	Sí	No	Sí	2b
Himeno y cols. ²⁸² Jpn J Clin Oncol 2002;32(9)340-346.	A/24 B/155	Retrospectivo. Muestra no consecutiva	Afectación nodal pretra- tamiento en 31 pacientes y recurrencia en 5 pacientes	PET	TC (A/15 B/164) ECO-EDA (A/14 B/86)	AP Seguimiento clínico > a 12 meses	Sí	Sí	No	No	C4
Kato y cols. ²⁸³ Cancer 2002;94:921-928. Cáncer de esófago de células escamosas	A/18 B/14	Retrospectivo	Afectación nodal pre- tratamiento	PET	TC (A/15 B/17)	AP	Sí	Sí	No	Sí	C4
Kim y cols. ²⁸⁴ Ann Thorac Surg 2001;71:290-294. Cáncer de esófago de células escamosas	A/13 B/37	Prospectivo. Muestra consecutiva	Afectación nodal	PET	TC (A/14 B/36)	AP	Sí	Sí	Sí	Sí	2b
Wren y cols. ²⁸⁵ Arch Surg 2002;37:1001-1007	N: A/7 B/14; Mtx: A/12 B/12	Retrospectivo	Estadificación	PET	TC (N: A/8 B/13; Mtx: A/13 B/11)	AP Seguimiento clínico > a 8 semanas	Sí	Sí	No se especifica	No se especifica	C4

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	Número de sujetos: A/casos B/controles	Tipo de estudio	Indica- ciones contem- pladas	¿Se ha realizado PET o PET-TC?	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET y su resultado	¿Cuál ha sido la prueba de referencia?	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conoci- miento de los estándares estadísticos	Interpretación de los están- dares diag- nósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Clasificación de la calidad según la MBE
Yoon y cols. ³⁰ Radiology 2003;227:764-770. Carcinoma de células escamosas	N: A/39 B/42; Mtx: A/7 B/74	Prospectivo. Muestra consecutiva	Tumor primario y Estadíaje nodal precirugía	PET	TC (N: A/18 B/63; Mtx: A/5 B/76)	AP Seguimiento clínico de 3 a 19 meses	Sí	Sí	Sí	No	C4
Räsänen y cols. ²⁸⁶ Ann Surg Oncol 2003;10(8):954-960. Adenocarcinoma de la unión gastroesofágica	N: A/19 B/13; Mtx: A/15 B/27	Prospectivo	Estadificación precirugía	PET	TC (N: A/10 B/22; Mtx: A/6 B/36) ECO-EDA (N: A/23 B/9)	AP	Sí	Sí	No	No se especifica	C4
Kato y cols. ²⁸⁷ British Journal of Surgery 2004;91:1004-1009. Cáncer de esófago de células escamosas	A/27 B/28	Retrospectivo. Muestra consecutiva	Recurrencia	PET	TC (A/30 B/25)	Seguimiento clínico de 7 a 58 meses	Sí	Sí	No	Sí	C4
Liberale y cols. ¹⁶¹ EJSO 2004;30:942-947	N: A/8 B/16; Mtx: A/16 B/42	Prospectivo	Estadificación precirugía	PET	TC + ECO-EDA (N: A/10 B/14; Mtx: A/9 B/49)	AP	Sí	Sí	Sí	No	3b
Sihvo y cols. ²⁸⁸ J Gastrointest Surg 2004;8:988-996. Adenocarcinoma de esófago y de la unión gastroesofágica	N: A/26 B/17; Mtx: A/19 B/36	Prospectivo	Estadificación precirugía	PET	TC (N: A/14 B/29; Mtx: A/7 B/48) ECO-EDA (N: A/30 B/13)	AP	Sí	Sí	No	No se especifica	C4
Zacharias y cols. ²⁸⁹ Hepato-Gastroentero- logy 2004;51:741-743. Cáncer de esófago y cardias	N mediastínico (A/8 B/11) N abdominal (A/13 B/7) Mtx (A/6 B/22)	Prospectivo	Estadificación precirugía	PET de coincidencia	TC (N mediast A/6 B/13; N abdom A/7 B/13; Mtx A/4 B/24)	AP	Sí	Sí	Sí	No	C4

Tabla 8 (continuación)

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	Número de sujetos: A/casos B/controles	Tipo de estudio	Indica- ciones contem- pladas	¿Se ha realizado PET o PET-TC?	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET y su resultado	¿Cuál ha sido la prueba de referencia?	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conoci- miento de los estándares estadísticos	Interpretación de los están- dares diag- nósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Clasificación de la calidad según la MBE
Kneist y cols. ²⁹⁰ Arch Surg 2004;139:1043-1049. Adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas	A/28 B/53	Prospectivo. Muestra consecutiva	Metástasis	PET	TC (A/21 B/8)	AP	Sí	Sí	Sí	Sí	2b
Heeren y cols. ²⁹¹ J Nucl Med 2004;45:980-987. Cáncer de esófago y unión gastroesofágica; 62 adenocarcinomas y 12 carcinomas de células escamosas	A/27 B/47	Prospectivo. Muestra consecutiva	Estadificación	PET	TC y ECO-EDA (A/16 B/58)	AP Seguimiento clínico de 6 meses	Sí	Sí	Sí	Sí	2b
Kato y cols. ²⁹² Cancer 2005;103:148-156	A/42 B/39	Retrospectivo. Muestra consecutiva	Afectación nodal pre- tratamiento	PET	TC (A/28 B/53)	AP Seguimiento clínico > 6 m	Sí	Sí	No	Sí	C4
Cerfolio y cols. ²⁹³ J Thorac Cardiovasc Surg 2005;29:1232-1241	A/6 B/19	Prospectivo	Re-estadi- ficación	PET-TC	TC (A/5 B/20) ECO-EDA (A/2 B/23)	AP	Sí	Sí	Sí	Sí	2b
Bar-Shalom y cols. ²⁹⁴ Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:918-924. Cáncer de esófago	A/28 B/13	Retrospectivo	Localización tumoral	PET-TC	Comparan PET sola con PET-TC y TC	AP Seguimiento clínico entre 6 y 32 meses	Sí	Sí	No	No	C4

AP = anatomía patológica, PET = tomografía por emisión de positrones, TC = tomografía axial computerizada, RM = resonancia magnética, ECO-EDA = ecografía endoscópica, abd = abdominal.

Tabla 9

Cáncer de estómago. Análisis de la evidencia. Calidad metodológica

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	Número de sujetos: A/casos B/controles	Tipo de estudio	Indica- ciones contem- pladas	¿Se ha realizado PET o PET-TC?	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET y su resultado	¿Cuál ha sido la prueba de referencia?	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conoci- miento de los estándares estadísticos	Interpretación de los están- dares diag- nósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Clasificación de la calidad según la MBE
De Potter y cols. ³⁵ Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29(4):525-529	A/20 B/13	Retrospectivo	Recurrencias	PET	Varios métodos diagnósticos	AP Seguimiento clínico 12 meses	Sí	Sí	No	No	C4
Stahl y cols. ³⁶ Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:288-295	A/40 B/10	Muestra consecutiva	Detección tumoral pre- tratamiento	PET	ECO-EDA, TC (A/40 B/10)	Técnicas diagnósticas y seguimiento clínico entre 6 y 71 meses	Sí	Sí	Sí	Sí	2b
Ott y cols. ²⁹⁵ J Clin Oncol 2003;21:4604-4610	A/13 B/22	Prospectivo	Respuesta a QT neoad- yuvante	PET	ECO-EDA, TC	AP	Sí	Sí	No se especifica	Sí	3b
Yoshioka y cols. ²⁹⁶ J Nucl Med 2003;44:690-699	42 pacientes	Prospectivo	Tumor primario. Recurrencia	PET	Varios métodos diagnósticos	AP Seguimiento clínico	Sí	Sí	Sí	No se especifica	
Jadvar y cols. ²⁹⁷ Clin Radiol 2003;58:215-221	A/11 B/7	Prospectivo. Muestra consecutiva	Recurrencia	PET	TC (A/6 B/10)	Seguimiento clínico de 2 a 45 meses	Sí	Sí	No	No	C4
Mochiki y cols. ²⁹⁸ World J Surg 2004;28:247-253	A/40 B/45	Muestra no consecutiva	Afectación nodal	PET	TC (A/36 B/49)	AP	Sí	Sí	Sí	Sí	3b
Yun y cols. ²⁹⁹ J Nucl Med 2005;46:953-957	A/17 B/13	Prospectivo	23 Recurrencia 4 Valorar QT 3 Seguimiento	PET	No se especifica	AP 26 Seguimiento clínico 4 meses	Sí	Sí	Sí	No se especifica	2b

Tabla 9 (continuación)

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	Número de sujetos: A/casos B/controles	Tipo de estudio	Indica- ciones contem- pladas	¿Se ha realizado PET o PET-TC?	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET y su resultado	¿Cuál ha sido la prueba de referencia?	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conoci- miento de los estándares estadísticos	Interpretación de los están- dares diag- nósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Clasificación de la calidad según la MBE
Yun y cols. ³⁰⁰ J Nucl Med 2005;46:1582-1588	A/17 B/64	Retrospectivo	Detección tumoral pre- tratamiento y afectación nodal	PET	TC (A/71 B/10)	AP	Sí	Sí	Sí	Sí	C4
Chen y cols. ³⁰¹ Cancer 2005;103:2383-2390. Adenocarcinoma	N: A/55 B/13; Mtx: A/12 B/56	Prospectivo	Estadificación nodal prequirúrgico	PET	TC N: A/48 B/20; Mtx: A/13 B/55	AP	Sí	Sí	Sí	No	2b

AP = anatomía patológica, PET = tomografía por emisión de positrones, TC = tomografía axial computerizada, RM = resonancia magnética, ECO-EDA = ecografía endoscópica, abd = abdominal.

Para el meta-análisis se han considerado 64 artículos. La calidad metodológica de los trabajos incluidos en este MA se resume en la tabla 10. Los datos cuantitativos y los resultados de la síntesis cuantitativa para la PET en el cáncer

de páncreas se muestran en las tablas 11 y 12, en las tablas 13 y 14 los de la PET en cáncer de ovario, en las tablas 15 y 16 los correspondientes al uso de PET en cáncer de esófago, y los de cáncer gástrico en las tablas 17 y 18.

Tabla 10

Clasificación de la evidencia de los artículos incluidos en el MA

Clasificación de la calidad según la MBE de los artículos incluidos en el meta-análisis				
Tumor	Clasificación de la calidad			Total
	2b	3b	C4	
Páncreas	9 (53%)	1 (6%)	7 (41%)	17 (27%)
Ovario	8 (32%)	0 (0%)	17 (68%)	25 (39%)
Esófago	5 (33%)	1 (7%)	9 (60%)	15 (23%)
Estómago	3 (43%)	1 (14%)	3 (43%)	7 (11%)
TOTAL	25 (39%)	3 (5%)	36 (56%)	64 (100%)

Los estudios incluidos en el meta-análisis tuvieron un alto índice de homogeneidad, como se pudo comprobar con la prueba «Q» de homogeneidad, tal y como se muestra en los gráficos correspondientes.

Tabla 11

Cáncer de páncreas. Datos cuantitativos

Artículo, año, tipo de estudio, tipo histológico del tumor	Indicación	PET					TC				
		VP	FP	FN	VN	N	VP	FP	FN	VN	N
Schwarz y cols. ²⁴⁰ Am J Surg 2001;182:243-249. Tumor periampular: varios tipos histológicos	Estadificación inicial	34	10	6	38	88	31	10	4	35	80
Sperti y cols. ²⁴¹ Ann Surg 2001;234(5):675-680. Tumores quísticos malignos	DD entre lesiones malignas quísticas y benignas	16	1	1	38	56	11	5	6	34	56
Koyama y cols. ²⁴² Ann Nucl Med 2001;15(3):217-224	DD B/M masas pancreáticas pretto	53	4	12	17	86	59	8	6	13	86
Jadvar y cols. ²⁴³ Abdom Imaging 2001;(26):254-259. Adenocarcinoma	7 primario 11 residual tras Q 2 re-estadificación tras QT por no resecable	9	10	0	1	20	8	7	1	4	20
Papos y cols. ²⁴⁴ Clin Nucl Med 2001;27(3):197-201	DD masa pancreática benigna y maligna	6	2	0	14	22	6	8	0	8	22
Valinas y cols. ²⁴⁵ Gastroenterol Clin Biol 2002;26:888-892	Detección de tumor primario y metástasis hepáticas	14 3	0 0	8 2	2 17	24 22					
Keith y cols. ⁸⁶ Australas Radiol 2003;47:17-21.	9 DD masa pancreática benigna y maligna 4 recurrencia 2 estadificación inicial precirugía	3	1	2	9	15					
Lemke y cols. ²⁴⁶ J Nucl Med 2004;45:1279-1286	DD lesión benigna de tumor maligno	54	14	10	22	100	49	13	15	23	100
Rasmussen y cols. ²⁴⁷ Scand J Surg 2004;93:191-197	DD entre masa tumoral y pancreatitis crónica	9	1	3	7	20					
*Borbath y cols. ²⁴⁸ Pancreatolgy 2005;5:553-561. Tumores pancreáticos y periampulares	Diagnóstico de tumor maligno y estadificación inicial ganglionar y metástasis a distancia	42 12	5 2	6 6	6 21	59 41	42 8	1 0	6 10	10 23	59 41
Kula y cols. ²⁴⁹ Nowotwory J Oncol 2005;55(5):373-379. Adenocarcinoma	16 tumor primario 6 recurrencia	11	9	1	1	22					

Artículo, año, tipo de estudio, tipo histológico del tumor	Indicación	PET					TC				
		VP	FP	FN	VN	N	VP	FP	FN	VN	N
Lytras y cols. ²⁵⁰ Dig Surg 2005; 22:55-62. Varios tipos histológicos	DD masa pancreática benigna y maligna	36	11	11	12	70	41	5	2	7	55
Nishiyama y cols. ²⁵¹ Nucl Med Commun 2005;26:895-901.	Diagnóstico de tumor maligno, Metástasis ganglionares y Metástasis hepáticas	49 14 11	11 1 0	6 6 7	20 34 37	86 55 55					
Nishiyama y cols. ²⁵² Ann Nucl Med 2005;(19)6:491-497. Adenocarcinoma ductal	Estadificación inicial de metástasis a distancia, sin tratamiento previo. Por pacientes Por lesiones metastásicas	13 18	3 3	3 4	23 185	42 210	14	4	8	184	210
Ruf y cols. ²⁵³ Pancreatology 2005;5:266-272.	Recurrencia local Metástasis hepáticas Metástasis a distancia	22 4 4	0 1 1	3 3 0	6 23 26	31 31 31	9 6 0	0 0 1	16 1 4	6 24 26	31 31 31
Sperti y cols. ²⁵⁴ J Gastrointestinal Surgery 2005;9(1):22-29. Tumores quísticos malignos	DD entre lesiones quísticas benignas y malignas	16	2	1	31	50	11	4	6	29	50
Van Kouwen y cols. ²⁵⁵ Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:399-404. Pancreatitis crónica con o sin cáncer	Diagnóstico de tumor maligno sobre pancreatitis crónica	29	10	3	67	109					

* No compara la PET con TC, sino con Resonancia Magnética. VP = verdadero positivo, VN = verdadero negativo, FP = falso positivo, FN = falso negativo, DD = diagnóstico diferencial.

Tabla 12

Cáncer de páncreas. Meta-análisis

PET			TC		
META-ANÁLISIS GLOBAL Todos los artículos (17), situaciones diagnósticas ^(a) = 23			META-ANÁLISIS GLOBAL 11 artículos, situaciones diagnósticas = 14		
Se agregada	Sp agregada	OR agregada	Se agregada	Sp agregada	OR agregada
0,82 (0,79-0,85) ^(b)	0,83 (0,79-0,86)	21,88 (12,87-37,20)	0,78 (0,73-0,82)	0,87 (0,83-0,90)	17,75 (10,03-31,40)
META-ANÁLISIS del Diagnóstico Diferencial 8 artículos, situaciones diagnósticas = 8			META-ANÁLISIS del Diagnóstico Diferencial 6 artículos, situaciones diagnósticas = 6		
Se agregada	Sp agregada	OR agregada	Se agregada	Sp agregada	OR agregada
0,83 (0,77-0,87)	0,81 (0,74-0,86)	23,17 (7,79-68,88)	0,84 (0,78-0,88)	0,73 (0,65-0,79)	10,70 (6,20-18,48)
CURVA SROC GLOBAL			CURVA SROC GLOBAL		
S ^(c) = 0,90 (0,02)		Q* ^(d) = 0,83 (0,02)	S = 0,88 (0,03)		Q* = 0,83 (0,03)
CURVA SROC (Diagnóstico Diferencial)			CURVA SROC (Diagnóstico Diferencial)		
S = 0,92 (0,03)		Q* = 0,85 (0,04)	S = 0,85 (0,02)		Q* = 0,78 (0,02)

^(a) Las situaciones diagnósticas son, por ejemplo, diagnóstico diferencial tumoral en las que los resultados de la PET se dan aparte de otras situaciones diferentes. ^(b) Las cifras entre paréntesis son el intervalo de confianza (IC) al 95%. ^(c) S es el área bajo la curva SROC. ^(d) Q* es el punto de Inouye-Sox. Las cifras entre paréntesis tras estos datos son el error estándar (EE). Se = sensibilidad, Sp = especificidad, OR = Odds Ratio.

En el caso del meta-análisis global de la PET en este tumor se seleccionaron 17 artículos, de los cuales nueve fueron 2b, uno 3b y siete C4 en la clasificación de la calidad según la MBE. En el mismo caso, pero para la TC, hubo 11 artículos con clasificación: ocho 2b, uno 3b y dos C4. En el meta-análisis para la PET en la situación clínica de diagnóstico diferencial benignidad/malignidad tumoral hubo 8 ar-

tículos, con cuatro 2b, uno 3b y tres C4. Por último, para la TC y para la misma situación diagnóstica sólo hubo 6 artículos, tres con clasificación 2b, uno 3b y dos con C4.

Los gráficos correspondientes a la Se agregada de la PET y TC del total de trabajos referidos al cáncer de páncreas se presentan en las figuras 1 y 2.

Figura 1

Se de la PET en cáncer de páncreas

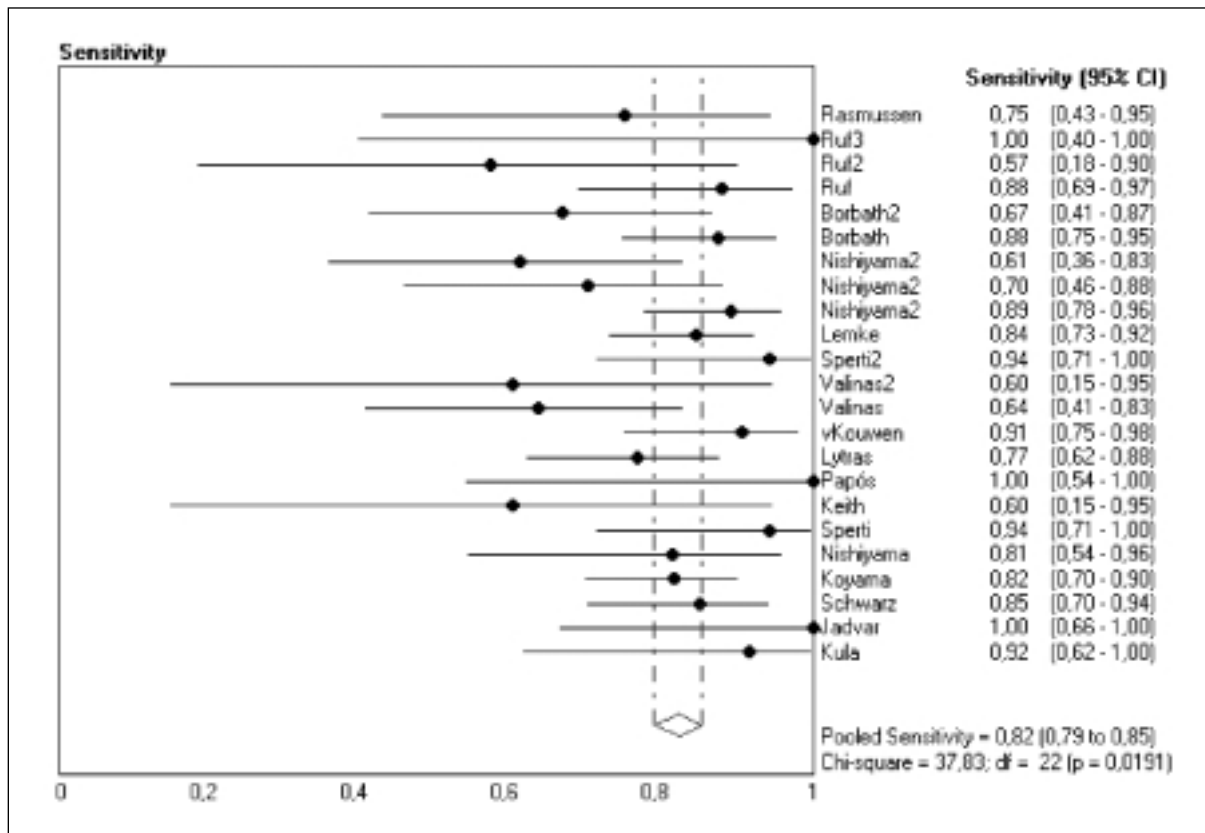


Figura 2

Se de la TC en cáncer de páncreas

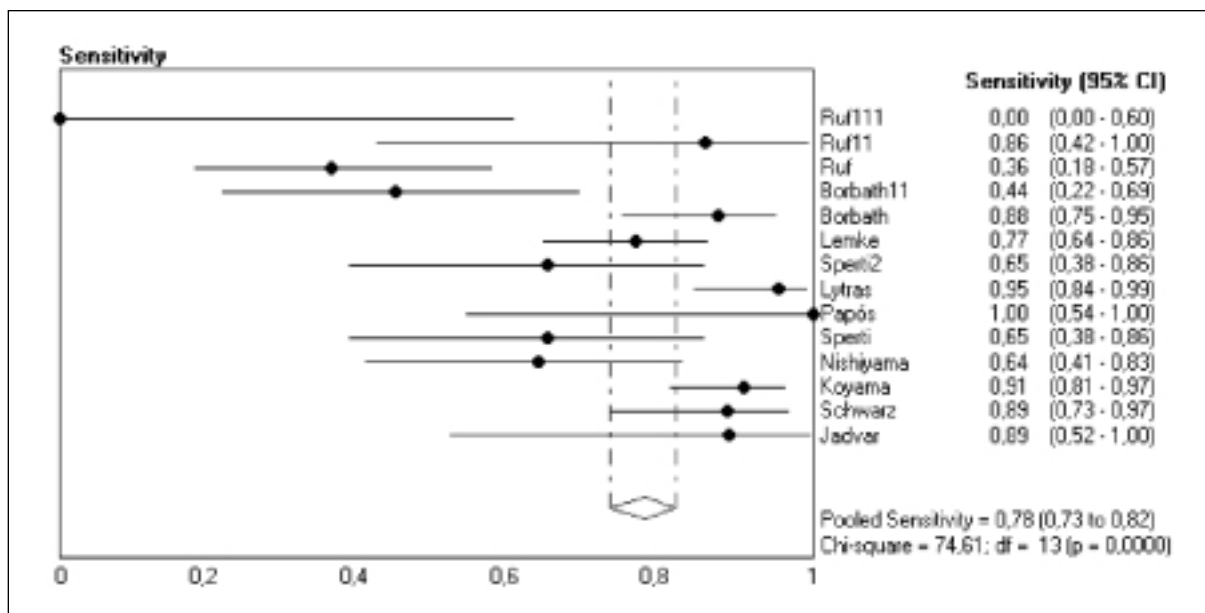


Tabla 13

Cáncer de ovario. Datos cuantitativos

Artículo, año, tipo de estudio, tipo histológico del tumor	Indicación	PET					TC				
		VP	FP	FN	VN	N	VP	FP	FN	VN	N
*Grab y cols. ²⁵⁶ Gynecol Oncol 2000;77:454-459	Diagnóstico tumor primario	7	18	55	71	101	11	36	1	53	101
Kubik-Huch y cols. ²⁵⁷ Eur Radiol 2000;10:761-767	7 Diagnóstico inicial 10 Recurrencia	4 8	1 1	0 0	2 1	7 10	4 2	1 1	0 3	2 1	7 7
*Nakamoto y cols. ²⁵⁸ AJR 2001;176:1449-1454	Recurrencia	10	2	3	9	24	8	1	3	3	15
*Rieber y cols. ²⁵⁹ AJR 2001;177:123-129	Diagnóstico	7	20	5	71	103	11 10	37 15	1 2	54 76	103 103
Rose y cols. ²⁶⁰ Gynecol Oncol 2001;82:17-21	Re-estadificación de tumores en estadios II o IV tras QT	2	6	9	5	22					
Zimny y cols. ¹²³ Gynecol Oncol 2001;83:310-315	Recurrencia	73	3	15	25	106					
Chang y cols. ²⁶² Neoplasma 2002;49(5):329-334	Recurrencia	19	1	1	7	28					
Torizuka y cols. ²⁶³ Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29:797-803	Recurrencia	16	0	4	5	25	11	0	9	5	25
Cho y cols. ²⁶⁴ AJR 2002;179:391-395. Carcinoma epitelial	Recurrencia	13	1	3	14	31	11	1	0	9	21
*Fenchel y cols. ²⁶⁵ Radiology 2002;223:780-788	Diagnóstico primario de masas anexiales	7	21	5	66	99	11 10	35 14	1 2	52 73	99 99
García-Velloso y cols. ²⁶⁶ An Sist Sanit Navar 2002;25(1):21-29	Detección global Enfermedad residual Recurrencia	12 2 10	1 1 0	1 1 0	10 8 2	24 12 12	3 1 2	1 1 0	10 2 8	10 8 2	24 12 12
Picchio y cols. ²⁶⁷ QJ Nucl Med 2003;47:77-88	Recurrencia	9	1	4	11	25	8	2	5	10	25
Drieskens y cols. ²⁶⁸ Gynecol Obstet Invest 2003;55(3):130-134	Recurrencia	25	2	13	33	73	28	8	10	27	73

Artículo, año, tipo de estudio, tipo histológico del tumor	Indicación	PET					TC				
		VP	FP	FN	VN	N	VP	FP	FN	VN	N
Bristow y cols. ²⁶⁹ Gynecologic Oncology 2003;90:519-528	Recurrencia	15	1	3	3	22					
García-Velloso y cols. ²⁷⁰ Rev Esp Med Nucl 2003;22(4):217-223	Recurrencia	19	2	0	0	21	9	2	10	0	21
Sarandi y cols. ²⁷¹ Medecine Nucleaire, Imagenie fonctionnelle et metabolique 2004;28(4):139-145	Recurrencia	24	2	0	4	30	23	0	1	6	30
Kim y cols. ²⁷² Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:196-201	Recurrencia	14	1	3	7	25					
Sironi y cols. ²⁷³ Radiology 2004;233:433-440	Detección de tumor residual tras tratamiento Por pacientes Por lesiones	9	2	8	12	31					
		32	4	9	12	57					
**Yoshida y cols. ²⁷⁴ AJR 2004;182:227-233	Estadificación global Lesiones pélvicas Lesiones extrapélvicas	28	15	13	184	240					
		13	13	4	60	90					
		15	2	9	124	150					
Pannu y cols. ²⁷⁵ Abdom Imaging 2004;39:398-403	Recurrencia	8	3	3	2	11					
Takekuma y cols. ²⁷⁶ Int J Clin Oncol 2005;10:177-181. Carcinoma epitelial	Recurrencia	22	0	4	3	29	8	1	18	2	29
Ruiz-Hernández y cols. ²⁷⁷ Rev Esp Med Nucl 2005;24(2):113-126	Recurrencia	31	0	6	6	43	15	6	22	0	43
Bristow y cols. ²⁷⁸ Gynecologic Oncology 2005;99:294-300	Recurrencia ganglios retroperitoneales Por pacientes Por ganglios	11	1	1	1	14					
		24	5	35	79	143					
Hauth y cols. ²⁷⁹ Eur J Radiol 2005;56:263-268	Recurrencia	11	0	0	8	19	8	0	3	8	19
Nanni y cols. ²⁸⁰ EJSO 2005;31:792-797	Recurrencia	30	2	4	5	41					

* Comparación con ECO y RM, no con TC. ** Los datos son de combinar PET y TC. VP = verdadero positivo, VN = verdadero negativo, FP = falso positivo, FN = falso negativo.

Tabla 14

Cáncer de ovario. Meta-análisis

PET			TC		
META-ANÁLISIS GLOBAL Todos los artículos (25), situaciones diagnósticas ^(a) = 29			META-ANÁLISIS GLOBAL 10 artículos, situaciones diagnósticas = 12		
Se agregada	Sp agregada	OR agregada	Se agregada	Sp agregada	OR agregada
0,71 (0,67-0,74) ^(b)	0,86 (0,84-0,88)	13,76 (6,78-27,93)	0,56 (0,50-0,63)	0,80 (0,71-0,87)	4,80 (1,45-15,95)
META-ANÁLISIS de las Recurrencias 18 artículos, situaciones diagnósticas = 18			META-ANÁLISIS de las Recurrencias 12 artículos, situaciones diagnósticas = 12		
Se agregada	Sp agregada	OR agregada	Se agregada	Sp agregada	OR agregada
0,82 (0,77-0,85)	0,86 (0,80-0,91)	23,22 (13,29-40,56)	0,59 (0,52-0,66)	0,78 (0,67-0,86)	5,13 (1,23-21,48)
CURVA SROC GLOBAL			CURVA SROC GLOBAL		
S ^(c) = 0,87 (0,03)		Q* ^(d) = 0,80 (0,03)	S = 0,72 (0,11)		Q* = 0,67 (0,09)
CURVA SROC (Recurrencias)			CURVA SROC (Recurrencias)		
S = 0,91 (0,02)		Q* = 0,84 (0,02)	S = 0,73 (0,12)		Q* = 0,68 (0,10)

^(a) Las situaciones diagnósticas son, por ejemplo, diagnóstico de las recurrencias en las que los resultados de la PET se dan aparte de otras situaciones diferentes. ^(b) Las cifras entre paréntesis son el intervalo de confianza (IC) al 95%. ^(c) S es el área bajo la curva SROC. ^(d) Q* es el punto de Inouye-Sox. Las cifras entre paréntesis tras estos datos son el error estándar (EE). Se = sensibilidad, Sp = especificidad, OR = Odds Ratio.

En el caso del meta-análisis global para la PET hubo 25 artículos, de los cuales ocho fueron 2b y 17 fueron C4 en la clasificación de la calidad según la MBE. En el mismo caso, pero para la TC, hubo 10 artículos con clasificación: dos 2b y ocho C4. En el meta-análisis para la PET en la situación diagnóstica de recurrencia hubo 18 artículos, con seis 2b y

doce C4. Por último, para la TC y para la misma situación diagnóstica sólo hubo 12 artículos, cuatro con clasificación 2b y ocho con C4.

Los gráficos correspondientes a la Se agregada de la PET y TC del total de trabajos referidos al cáncer de ovario se presentan en las figuras 3 y 4.

Figura 3

Se de la PET en cáncer de ovario

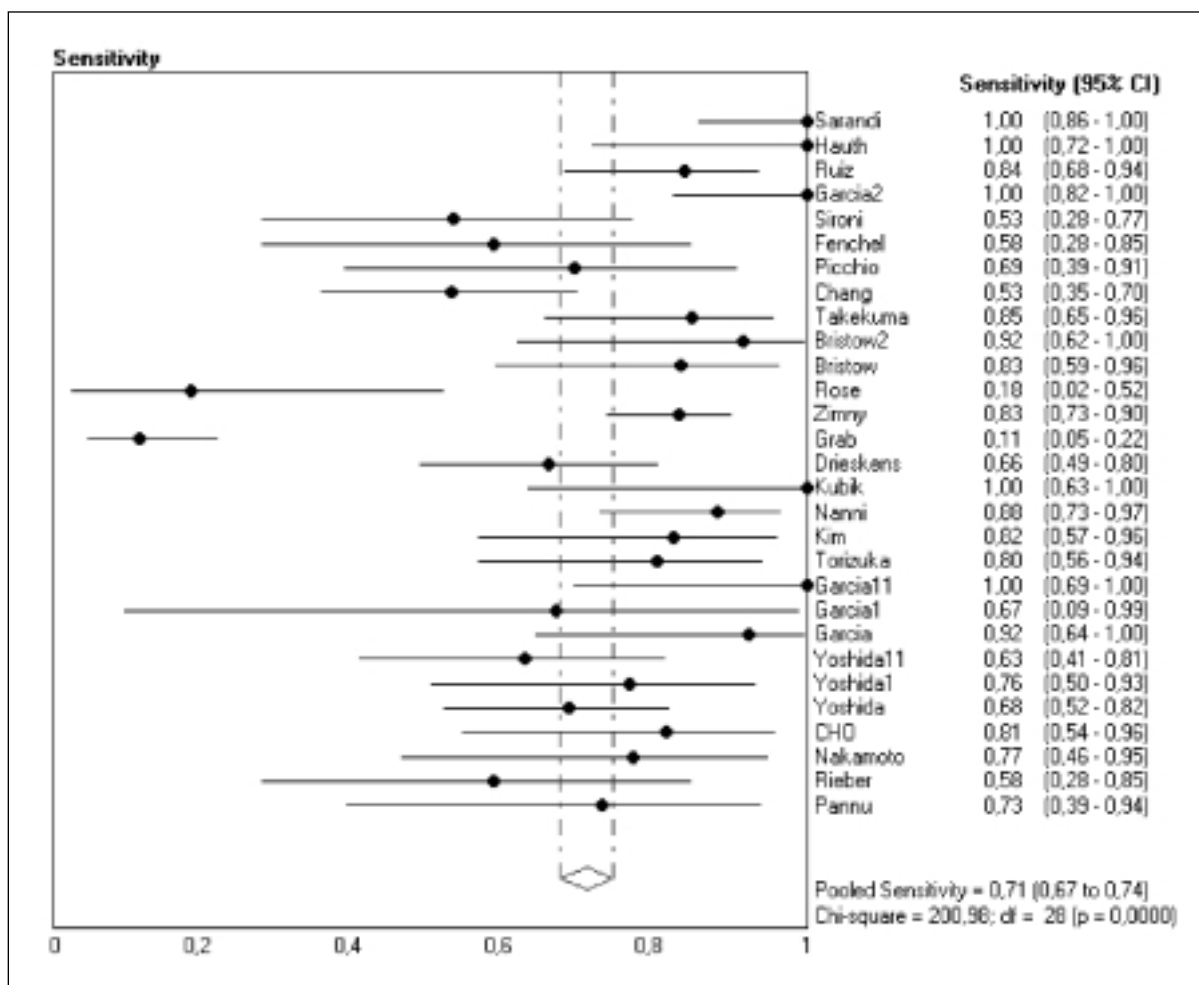


Figura 4

Se de la TC en cáncer de ovario

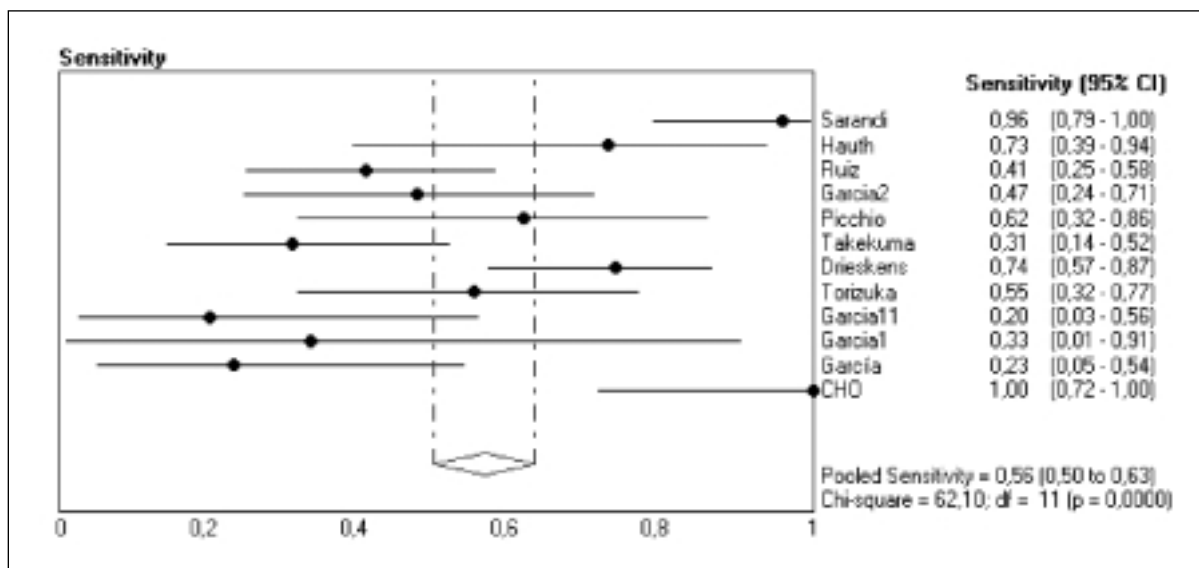


Tabla 15

Cáncer de esófago. Datos cuantitativos

Artículo, año, tipo de estudio, tipo histológico del tumor	Indicación	PET					TC				
		VP	FP	FN	VN	N	VP	FP	FN	VN	N
Brücher y cols. ²⁸¹ Ann Surg 2001;233(3):300-309. Carcinoma escamoso	Valorar respuesta a quimioterapia neoadyuvante	13	5	0	6	24					
Himeno y cols. ²⁸² Jpn J Clin Oncol 2002;32(9):340-346	Estadificación inicial ganglionar (en 179 grupos nodales de 18 pacientes)	10	0	14	155	179	9	6	15	149	179
Kim y cols. ²⁸⁴ Ann Thorac Surg 2001;71:290-294. Carcinoma escamoso	Estadificación inicial ganglionar Por pacientes Por lesiones	9	8	4	29	50	2	12	11	25	50
		56	19	52	309	436	16	10	92	318	436
Wren y cols. ²⁸⁵ Arch Surg 2002;37:1001-1007	Estadificación inicial ganglionar y a distancia	5	2	2	12	21	4	4	3	10	21
		8	1	4	11	24	10	3	2	9	24
Yoon y cols. ³⁰ Radiology 2003;227:764-770. Carcinoma escamoso	Estadificación inicial ganglionar Por pacientes Por lesiones	25	13	14	29	81	12	6	27	36	81
		29	56	67	525	677	11	28	85	553	677
Räsänen y cols. ²⁸⁶ Ann Surg Oncol 2003;10(8):954-960. Adenocarcinoma de esófago o unión gastro-esofágica	Estadificación inicial ganglionar y a distancia	7	0	12	13	32	9	1	10	12	32
		7	3	8	24	42	5	1	10	26	42
Kato y cols. ²⁸⁷ Br J Surg 2004;91:1004-1009. Carcinoma escamoso	Recurrencia: — local — a distancia	26	9	1	19	55	24	6	3	22	55
		19	9	0	27	55	16	6	3	31	55
		13	2	2	38	55	13	1	2	39	55
Liberale y cols. ¹⁶¹ EJSO 2004;30:942-947	Estadificación inicial ganglionar y a distancia	3	3	5	13	24	2	8	6	8	24
		14	5	23	37	58	7	2	9	40	58
Sihvo y cols. ²⁸⁸ J Gastrointest Surg 2004;8:988-996. Adenocarcinoma de esófago o unión gastro-esofágica	Estadificación inicial ganglionar y a distancia	9	0	17	17	43	11	3	15	14	43
		10	4	9	32	55	6	1	13	35	55
Zacharias y cols. ²⁸⁹ Hepatogastroenterology 2004;51:741-743. De esófago o unión gastro-esofágica	Estadificación inicial ganglios mediastínicos ganglios abdominales y a distancia	6	0	2	11	19					
		7	0	6	7	20					
		4	0	2	22	28					

Artículo, año, tipo de estudio, tipo histológico del tumor	Indicación	PET					TC				
		VP	FP	FN	VN	N	VP	FP	FN	VN	N
Kneist y cols. ²⁹⁰ Arch Surg 2004;139:1043-1049. 40 Carcinomas escamosos 41 Adenocarcinomas	Estadificación inicial a distancia	8	1	13	9	31	12	9	7	1	29
Heeren y cols. ²⁹¹ J Nucl Med 2004;45:980-987. Cáncer de esófago o unión gastro-esofágica	Estadificación inicial metástasis ganglionares locales, ganglionares a distancia y metástasis a distancia	22	6	18	15	61	17	2	22	19	60
		17	1	7	47	72	7	2	17	46	72
		21	4	6	43	74	10	6	17	41	74
Kato y cols. ²⁹² Cancer 2005;103:148-156.	Estadificación inicial ganglionar	23	4	19	35	81	20	8	22	31	81
Cerfolio y cols. ²⁹³ J Thorac Cardiovasc Surg 2005;29:1232-1241	Re-estadificación ganglionar tras tratamiento	5	0	3	33	41	1	2	7	31	41
Bar-Shalom y cols. ²⁹⁴ Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:918-924	Recurrencia Por pacientes Por lesiones	28	6	0	7	41					
		71	17	3	24	115					

VP = verdadero positivo, VN = verdadero negativo, FP = falso positivo, FN = falso negativo.

Tabla 16

Cáncer de esófago. Meta-análisis

PET			TC		
META-ANÁLISIS GLOBAL Todos los artículos (15), situaciones diagnósticas ^(a) = 26			META-ANÁLISIS GLOBAL 11 artículos, situaciones diagnósticas = 20		
Se agregada	Sp agregada	OR agregada	Se agregada	Sp agregada	OR agregada
0,63 (0,59-0,68) ^(b)	0,89 (0,87-0,91)	16,96 (10,05-28,63)	0,49 (0,44-0,54)	0,85 (0,82-0,88)	5,59 (3,02-10,33)
META-ANÁLISIS de la Estadificación Inicial 11 artículos, situaciones diagnósticas = 20			META-ANÁLISIS de la Estadificación Inicial 9 artículos, situaciones diagnósticas = 16		
Se agregada	Sp agregada	OR agregada	Se agregada	Sp agregada	OR agregada
0,55 (0,50-0,60)	0,91 (0,89-0,93)	12,1 (7,11-20,57)	0,43 (0,38-0,49)	0,84 (0,80-0,87)	3,93 (2,22-6,96)
CURVA SROC GLOBAL			CURVA SROC GLOBAL		
S ^(c) = 0,90 (0,02)		Q* ^(d) = 0,83 (0,02)	S = 0,74 (0,07)		Q* = 0,68 (0,06)
CURVA SROC (Estadificación Inicial)			CURVA SROC (Estadificación Inicial)		
S = 0,80 (0,05)		Q* = 0,73 (0,05)	S = 0,61 (0,07)		Q* = 0,58 (0,05)

^(a) Las situaciones diagnósticas son, por ejemplo, estadificación inicial tumoral en las que los resultados de la PET se dan aparte de otras situaciones diferentes. ^(b) Las cifras entre paréntesis son el intervalo de confianza (IC) al 95%. ^(c) S es el área bajo la curva SROC. ^(d) Q* es el punto de Inouye-Sox. Entre paréntesis tras estos datos, el error estándar (EE). Se = sensibilidad, Sp = especificidad, OR = Odds Ratio.

En el caso del meta-análisis global para la PET hubo 15 artículos, de los cuales cinco fueron 2b, uno 3b y nueve C4 en la clasificación de la calidad según la MBE. En el mismo caso, pero para la TC, hubo 11 artículos con clasificación: cuatro 2b, uno 3b y seis C4. En el meta-análisis para la PET en la situación diagnóstica de diagnóstico diferencial tumoral hubo 11 artículos, con tres 2b, un 3b y siete

C4. Por último, para la TC y para la misma situación diagnóstica sólo hubo nueve artículos, tres con clasificación 2b, uno 3b y cinco con C4.

Los gráficos correspondientes a la Se agregada de la PET y TC del total de trabajos referidos al cáncer de esófago se presentan en las figuras 5 y 6.

Figura 5

Se de la PET en cáncer de esófago

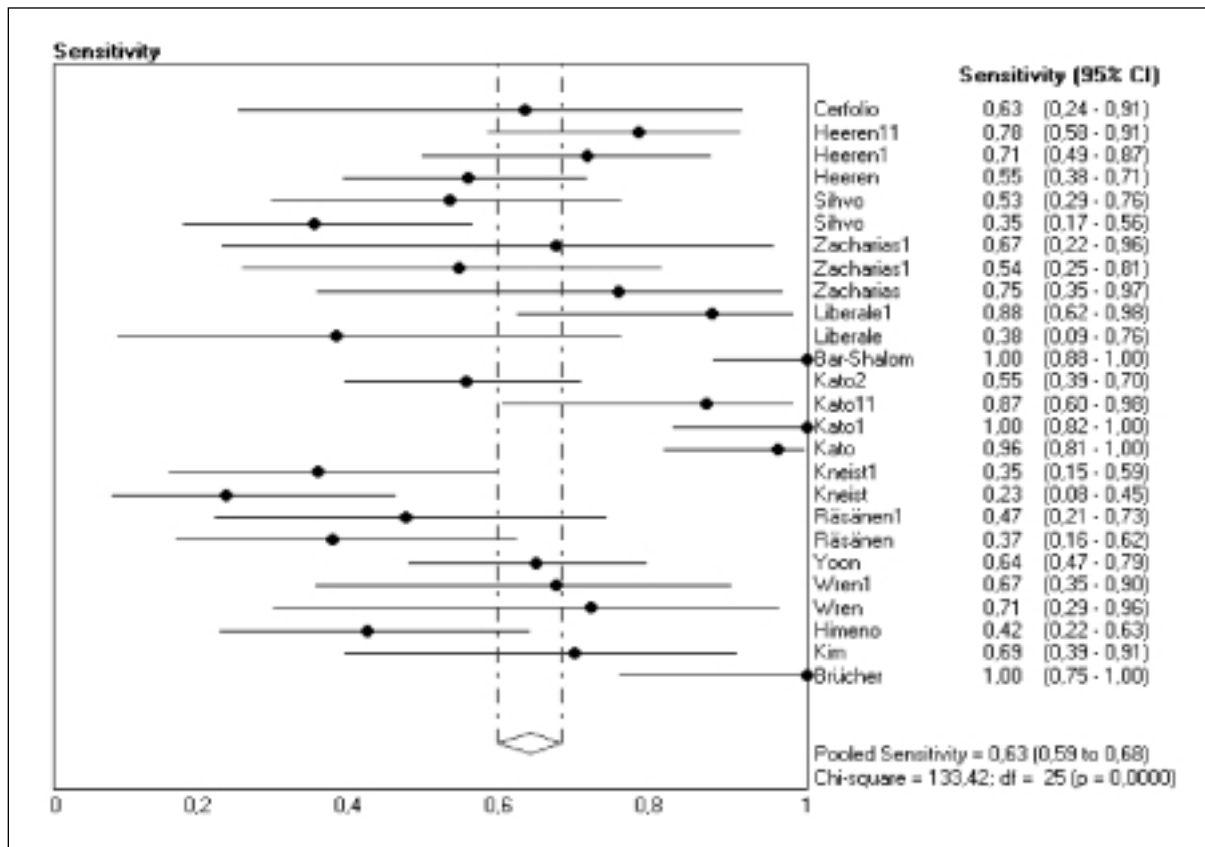


Figura 6

Se de la TC en cáncer de esófago

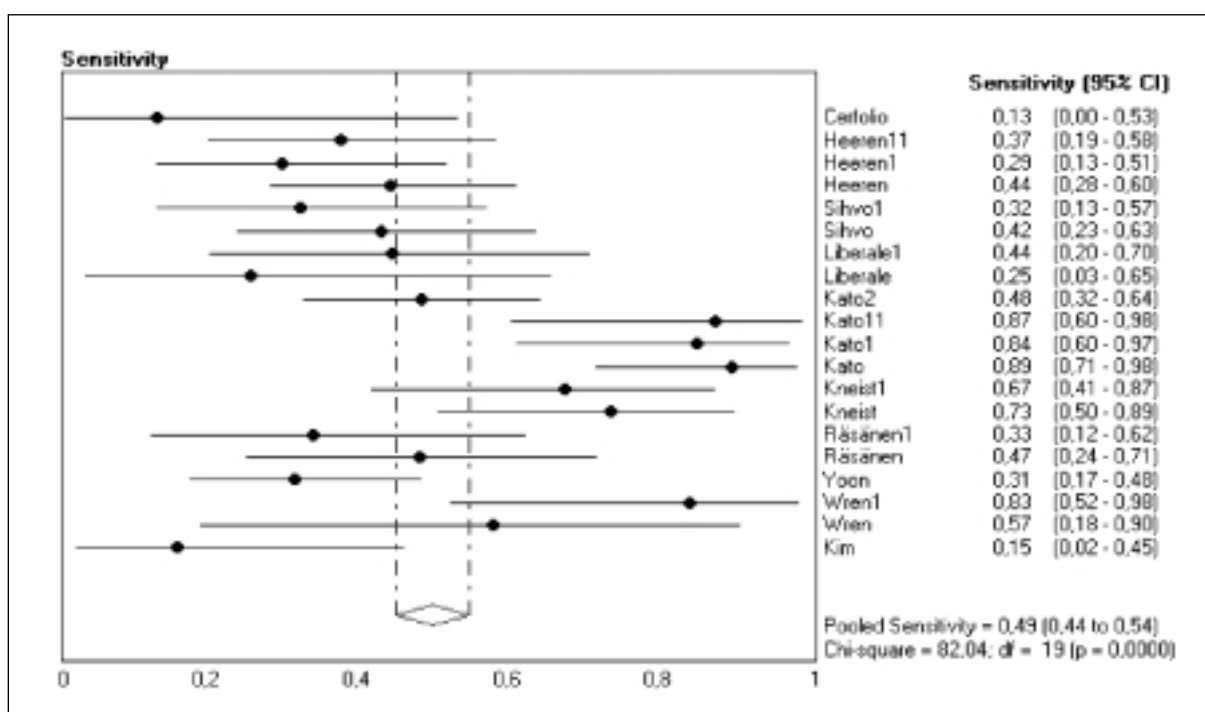


Tabla 17

Cáncer de estómago. Datos cuantitativos

Artículo, año, tipo de estudio, tipo histológico del tumor	Indicación	PET					TC				
		VP	FP	FN	VN	N	VP	FP	FN	VN	N
De Potter y cols. ³⁵ Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29(4):525-529. 13 células anillo sello 19 adenocarcinomas 1 desconocido	Recurrencia	14	4	6	9	33					
Stahl y cols. ³⁶ Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:288-295. Cáncer localmente avanzado	Estadificación pre-quimioterapia neoadyuvante	24	0	16	10	50					
Ott y cols. ²⁹⁵ J Clin Oncol 2003;21:4604-4610	Evaluación de quimioterapia antes de cirugía. PET pre y post-quimioterapia. Miden cambio de captación: si >35%, respondedores	10	3	3	19	35					
Jadvar y cols. ²⁹⁷ Clin Radiol 2003;58:215-221. 2 leiomiomas 16 adenocarcinomas	Recurrencia	9	1	2	6	18	4	1	4	5	14
Mochiki y cols. ²⁹⁸ World J Surg 2004;28:247-253	Estadificación inicial pre-tratamiento ganglionar	14	0	26	45	85	26	10	14	35	85
Yun y cols. ²⁹⁹ J Nucl Med 2005;46:953-957. 27 adenocarcinomas 3 células anillo sello	23 recurrencia local 4 valorar respuesta a quimioterapia 3 seguimiento	16	4	1	9	30					
Yun y cols. ³⁰⁰ J Nucl Med 2005;46:1582-1588. 64 cáncer avanzado 17 precoz	Recurrencia: Re-estadificación ganglionar: N1, N2 y N3.	18 11 3	1 2 1	35 21 3	27 47 74	81 81 81	31 14 3	3 7 1	22 18 3	25 42 74	81 81 81
Chen y cols. ³⁰¹ Cancer 2005;103:2383-2390. Adenocarcinoma (60 cáncer gástrico avanzado)	Estadificación pre-cirugía: ganglionar local y a distancia, metástasis peritoneales	31 7 3	1 2 1	24 1 7	12 51 57	68 61 68	43 6 8	5 5 5	12 2 2	8 48 53	68 61 68

VP = verdadero positivo, VN = verdadero negativo, FP = falso positivo, FN = falso negativo.

Tabla 18

Cáncer de estómago. Meta-análisis

PET			TC		
META-ANÁLISIS GLOBAL Todos los artículos (7), situaciones diagnósticas ^(a) = 11			META-ANÁLISIS GLOBAL 4 artículos, situaciones diagnósticas = 8		
Se agregada	Sp agregada	OR agregada	Se agregada	Sp agregada	OR agregada
0,51 (0,46-0,57) ^(b)	0,95 (0,92-0,97)	19,84 (10,32-38,14)	0,64 (0,57-0,70)	0,89 (0,85-0,92)	9,96 (5,37-18,44)
META-ANÁLISIS de las Recurrencias 4 artículos, situaciones diagnósticas = 6					
Se agregada	Sp agregada	OR agregada			
0,51 (0,43-0,60)	0,93 (0,88-0,96)	14,44 (6,46-32,28)			
META-ANALISIS de la Estadificación 3 artículos, situaciones diagnósticas = 5					
Se agregada	Sp agregada	OR agregada			
0,52 (0,43-0,60)	0,98 (0,94-0,99)	36,74 (11,98-112,65)			
CURVA SROC GLOBAL			CURVA SROC GLOBAL		
S ^(c) = 0,90 (0,03)		Q ^{*(d)} = 0,83 (0,03)	S = 0,7949 (0,0583)		Q* = 0,7314 (0,0506)
CURVA SROC (Recidivas)					
S = 0,88 (0,04)		Q* = 0,81 (0,04)			
CURVA SROC (Estadificación)					
S = 0,95 (0,04)		Q* = 0,90 (0,05)			

^(a) Las situaciones diagnósticas son, por ejemplo, recidivas o estadificación tumoral en las que los resultados de la PET se dan aparte de otras situaciones diferentes. ^(b) Las cifras entre paréntesis son el intervalo de confianza (IC) al 95%. ^(c) S es el área bajo la curva SROC. ^(d) Q* es el punto de Inouye-Sox. Entre paréntesis, el error estándar (EE). Se = sensibilidad, Sp = especificidad, OR = Odds Ratio.

En el caso del meta-análisis global para la PET hubo siete artículos, de los cuales tres fueron 2b, uno 3b y tres C4 en la clasificación de la calidad según la MBE. En el mismo caso, pero para la TC, hubo cuatro artículos con clasificación: uno 2b, uno 3b y dos C4. En el meta-análisis para la PET en la situación diagnóstica de recidiva hubo cuatro artículos, con un 2b y tres C4. Por último, para la PET y

para la situación diagnóstica de estadificación sólo hubo tres artículos, dos con clasificación 2b y uno 3b.

Los gráficos correspondientes a la Se agregada de la PET y TC del total de trabajos referidos al cáncer de estómago se presentan en las figuras 7 y 8.

Figura 7

Se de la PET en cáncer de estómago

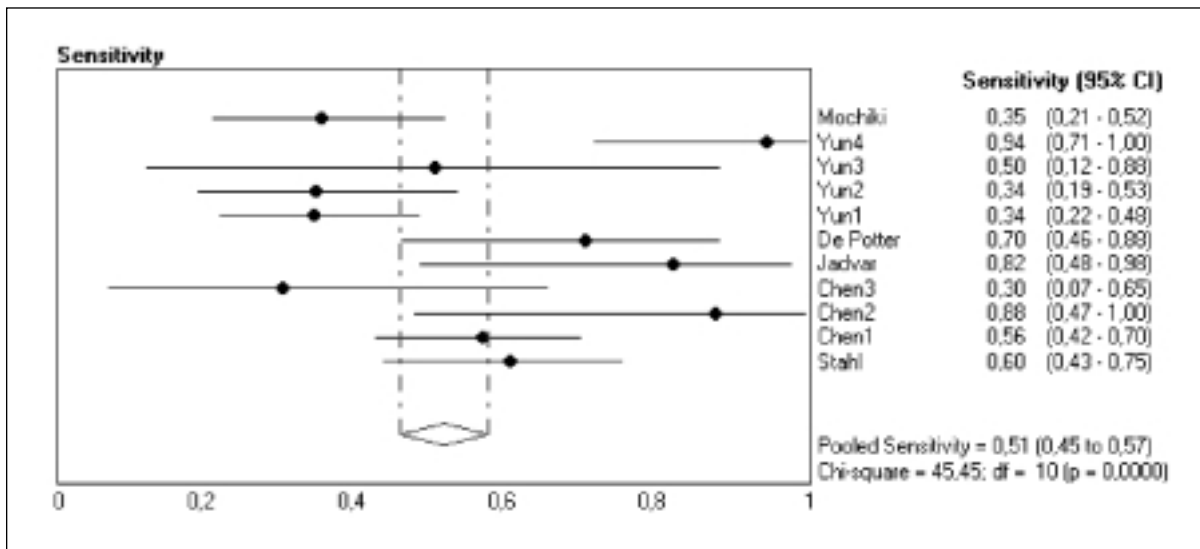
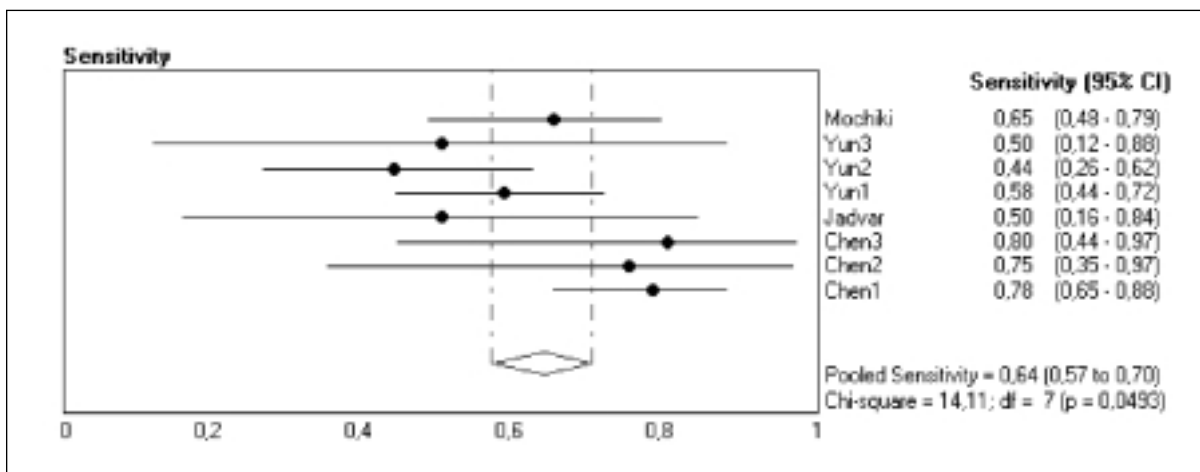


Figura 8

Se de la TC en cáncer de estómago



En las tablas 19 y 20 se presentan los **datos de la totalidad de estudios** encontrados en la literatura considerados para el MA de la efectividad de la PET y TC y el estudio meta-analítico de estos casos. Los gráficos de la Se

agregada de la PET y TC para el total de estudios incluidos en el meta-análisis se presentan en las figuras 9 y 10, y los de la curva SROC de la PET y TC en las figuras 11 y 12.

Tabla 19

Número de casos y controles incluidos en el MA

Tumor					
	Páncreas	Ovario	Esófago	Estómago	Total
Casos	531	541	496	212	1.780
Controles	418	473	799	221	1.911
TOTAL	949	1.014	1.295	433	3.691

Tabla 20

Meta-análisis de la PET y TC para el total de estudios de la RS

PET			TC		
META-ANÁLISIS GLOBAL Todos los tumores (4): Estómago, Páncreas, Ovario y Esófago.			META-ANÁLISIS GLOBAL 4 artículos, situaciones diagnósticas = 8		
Se agregada	Sp agregada	OR agregada	Se agregada	Sp agregada	OR agregada
0,69 (0,67-0,71) ^(a)	0,88 (0,86-0,89)	17,15 (13,58-21,66)	0,62 (0,59-0,65) ^(a)	0,87 (0,85-0,89)	10,24 (4,41-23,75)
CURVA SROC GLOBAL			CURVA SROC GLOBAL		
S ^(b) = 0,88 (0,02)		Q ^(c) = 0,81 (0,02)	S ^(b) = 0,93 (0,07)		Q ^(c) = 0,87 (0,09)

^(a) Las cifras entre paréntesis son el intervalo de confianza al 95%. ^(b) S es el área bajo la curva SROC. ^(c) Q* es el punto de Inouye-Sox. Las cifras entre paréntesis tras estos datos son el error estándar (EE). Se = sensibilidad, Sp = especificidad, OR = Odds Ratio.

En el caso de la RS de la literatura y teniendo en cuenta la clasificación de la calidad según la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para

pruebas diagnósticas, se encontraron 25 artículos con la clasificación 2b, tres con la clasificación 3b y el resto (36) con clasificación C4.

Figura 9

Se de la PET para el total de estudios incluidos en el meta-análisis

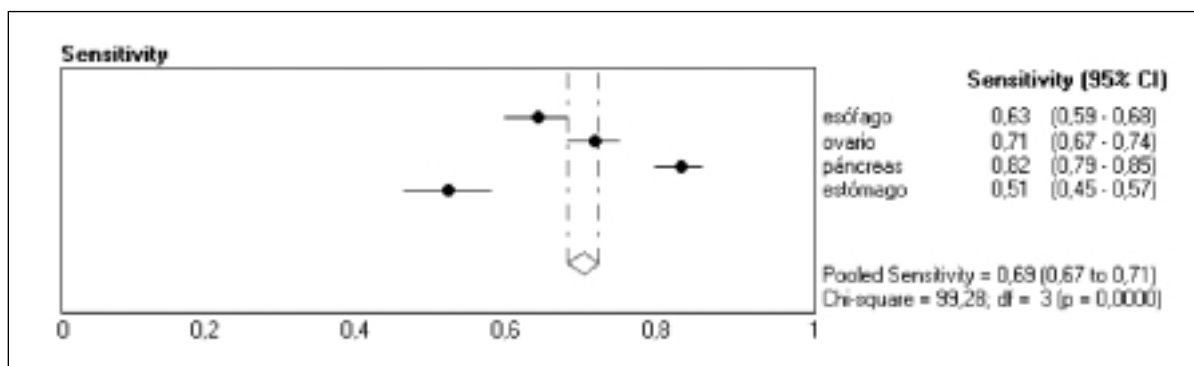


Figura 10

Se de la TC para el total de estudios incluidos en el meta-análisis

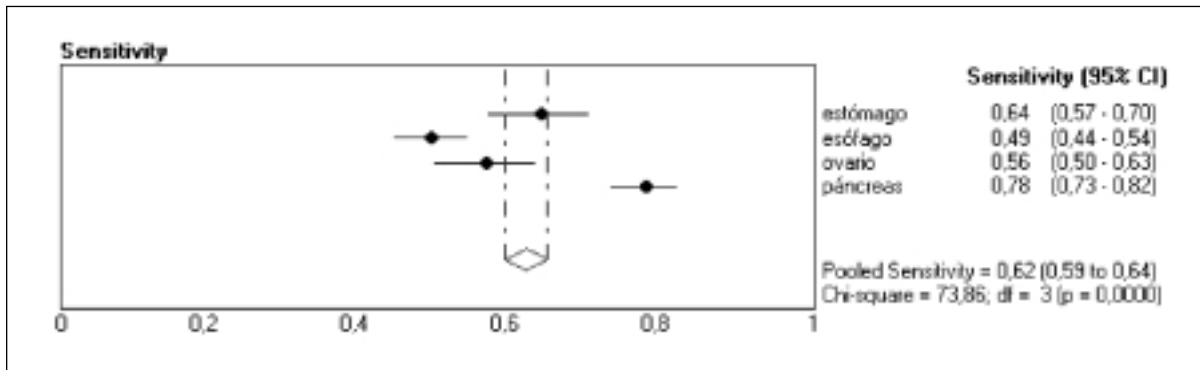


Figura 11

Curva SROC de la PET para el total de estudios incluidos en el meta-análisis

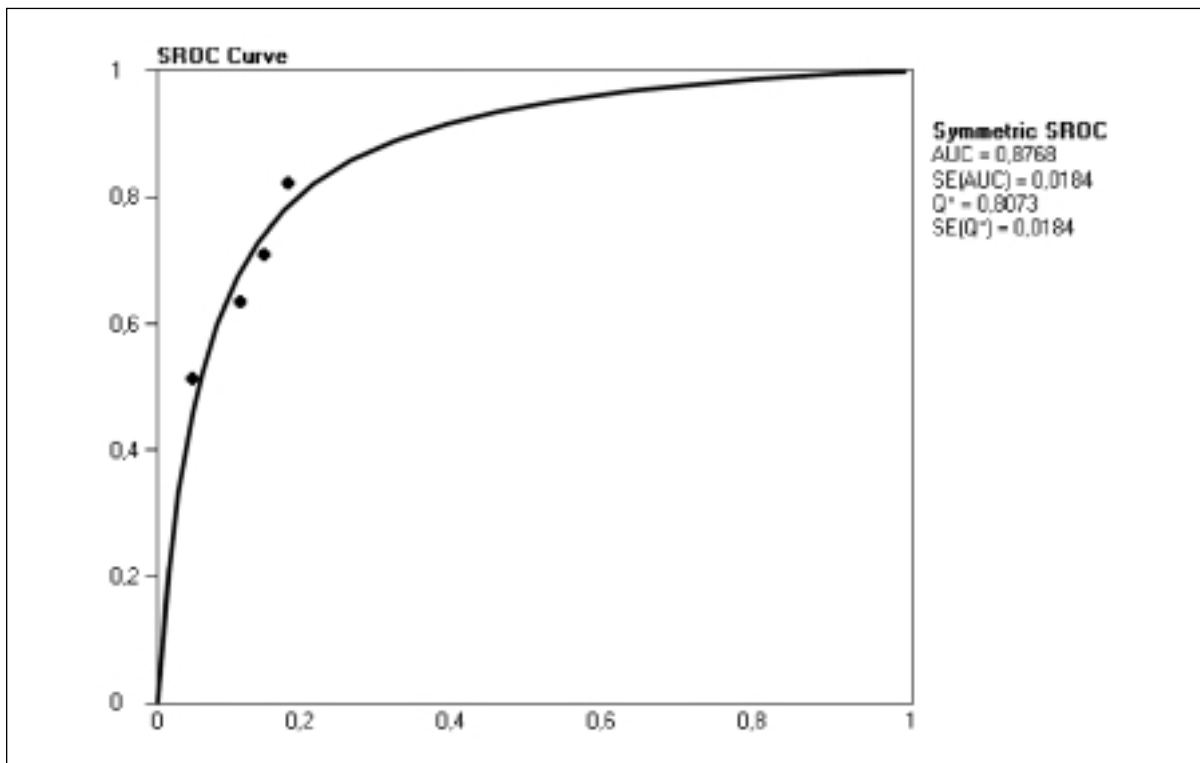
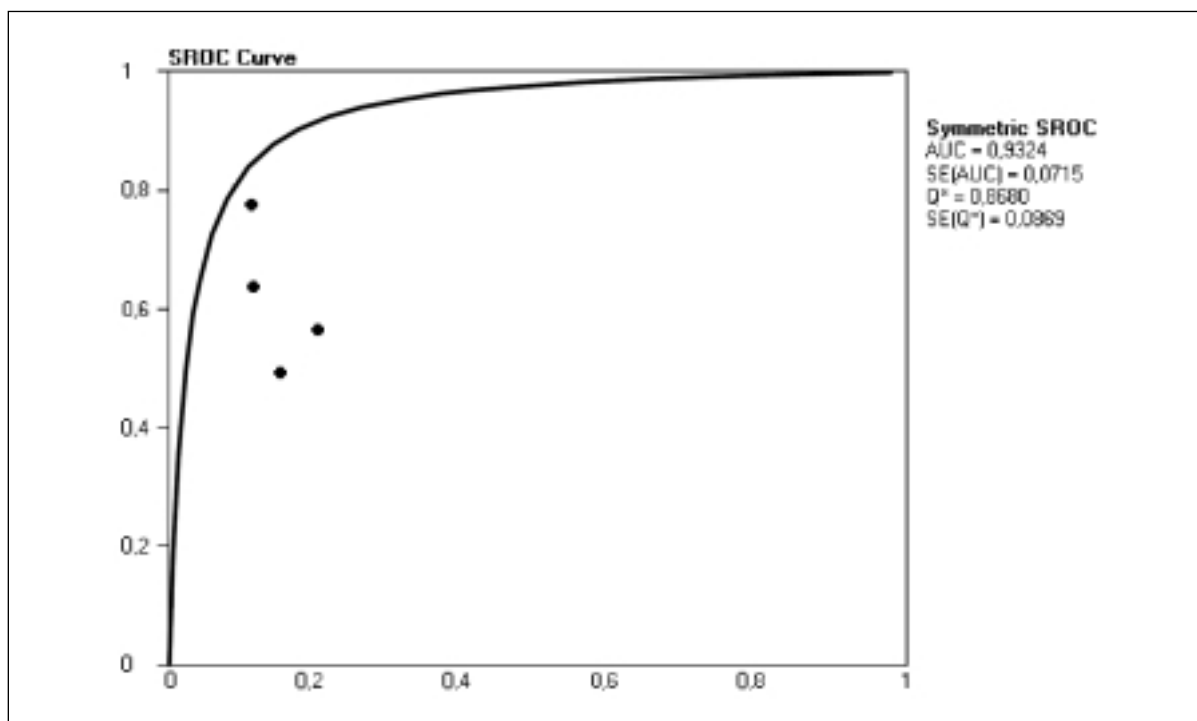


Figura 12

Curva SROC de la TC para el total de estudios incluidos en el meta-análisis



IV.5. Meta-análisis localizados en la búsqueda bibliográfica

La búsqueda de la literatura realizada para este estudio permitió localizar varias RS y MA sobre la utilidad de la PET o PET-TC en estos cuatro tumores. Sus principales resultados se presentan en la tabla 21.

El informe de evaluación de tecnologías realizado por la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)³⁰², publicado en febrero de 2004, incluía una revisión de la PET en varios tumores, entre ellos los de páncreas, ovario y testículo. Los autores realizaron una búsqueda sistemática en Medline desde 1966 a 2003, seleccionando artículos en inglés con más de 12 pacientes. No aportan un estimador global de resultados.

Tabla 21

Resultados de los MA localizados en la literatura

Estudio, número y años de publicación de los estudios incluidos. Otros datos	Tumor. Indicación clínica	Calidad metodológica de los estudios incluidos	Técnicas que se comparan	Resultados cuantitativos					
Van Westreenen ¹⁸¹ 12 estudios. Hasta 2003	Esófago. Estadificación inicial locorregional y a distancia	Calidad metodológica (Cochrane) entre 33-83%. Valor medio de 63%	PET	Se agregada de la PET (IC 95%) metástasis locorregionales: 0,51 (IC 95%, 0,34-0,69); metástasis a distancia: 0,67 (0,58-0,76)	Sp agregada de la PET (IC 95%) metástasis locorregionales: 0,84 (0,76-0,91); metástasis a distancia: 0,97 (0,90-1,0)				
Ruiz-Hernández ¹³⁴ 17 estudios. 1972-2003	Ovario. Recurrencia	45% de adherencia media a determinados criterios de calidad estudios de pruebas diagnósticas; 2 se clasificaron como evidencia de grado B y el resto como C de la clasificación de Flynn	PET	Se agregada de la PET (IC 95%) 0,94 (0,93-0,96)	Sp agregada de la PET (IC 95%) 0,65 (0,46-0,85)				
Orlando ¹⁶ 17 estudios. 1993-2002 No sesgos de publicación. No heterogeneidad entre estudios	Páncreas. Detección de tumor maligno	Entre 3 y 7 (84% entre 4 y 6) Escala que mide 7 aspectos para evaluar sesgos en estudios de pruebas diagnósticas	PET, TC	Se agregada de la PET (IC 95%) en casos de TC positiva 0,92 (0,87-0,95); en casos de TC negativa 0,73 (0,50-0,88)	Sp agregada de la PET (IC 95%) en casos de TC positiva 0,68 (0,51-0,81); en casos de TC negativa 0,86 (0,75-0,93)	Área bajo la curva SROC de la PET en casos de TC positiva 0,94; en casos de TC negativa 0,93	Se agregada de la TC (IC 95%) 0,81 (0,72-0,88)	Sp agregada de la TC (IC 95%) 0,66 (0,53-0,77)	Área bajo la curva SROC de la TC 0,82

Estudio, número y años de publicación de los estudios incluidos. Otros datos	Tumor. Indicación clínica	Calidad metodológica de los estudios incluidos	Técnicas que se comparan	Resultados cuantitativos					
Westerterp ³² 24 estudios. Para SROC, 11 estudios. 1980-enero de 2004	Esófago. Respuesta al tratamiento neoadyuvante	Calidad metodológica (Cochrane) entre 15-100%, con un valor medio de 62% para los estudios de TC, de 54% los de ECO y de 85% los de PET	PET TC ECO	Valor de máxima operatividad en curva SROC de Se y Sp fue 54% para TC, 86% para ECO y 85% para PET	Exactitud diagnóstica de la TC fue significativamente inferior a la de PET (P<0,006) y a la de ECO-endoscópica (P<0,003)	Exactitud diagnóstica de la PET y ECO-endoscópica, similares (P = 0,839)			

IV.6. Datos de los pacientes del UT-PET con cáncer de mama y de testículo

Se presentan los resultados de los pacientes afectados de cáncer de mama o de cáncer testicular incluidos en el estudio de UT de la PET-FDG¹¹.

El cáncer de mama ha sido el tercer proceso oncológico más frecuente por el que se ha solicitado la prueba PET entre las mujeres participantes en el UT-PET (un 13,56% del total de tumores en mujeres). Se recogieron 109 casos (un 3,83% del total de pacientes del UT). El cáncer testicular ocupó el noveno lugar en frecuencia entre los tumores de los pacientes del UT-PET. Se incluyeron 37 casos, lo que supuso el 1,30% respecto al total de casos del UT y el 3,05% del total de tumores en hombres.

Sólo se completaron con los datos de seguimiento en 33 pacientes con cáncer de mama y 10 testiculares. Sólo para los casos en los que se dispone del resultado del test de referencia se ha podido determinar la efectivi-

dad diagnóstica de la PET. Para ambos tipos de tumor, la PET se había solicitado para realizar la re-estadificación tumoral, salvo en dos pacientes con cáncer de mama en quienes el motivo de solicitar la PET fue realizar el diagnóstico diferencial entre lesión benigna y maligna. Entre los casos con cáncer de mama en los que se sospechaba recurrencia tumoral, 14 presentaban elevación de marcadores tumorales, mientras que los 7 restantes de los que se dispone de esta información tenían niveles normales. Siete de las pacientes con elevación de MMTT no presentaban signos de sospecha de malignidad en las pruebas diagnósticas convencionales, cinco tenían resultados no concluyentes, y en dos la TC mostraba signos de recurrencia tumoral.

El total de resultados positivos (alta probabilidad de recurrencia tumoral), negativos (baja probabilidad de recurrencia o estudio normal) y no concluyentes de la PET para ambos tumores se presentan en la tabla 22, y en la tabla 23 se comparan los de la PET y de los métodos de diagnóstico convencional de aquellos pacientes en los que se dispone de ambos resultados.

En la tabla 24 se presentan los resultados verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), FP y FN de la PET en los dos tipos de tumores.

Tabla 22

Resultados de la PET para los pacientes con cáncer de mama y testículo

Resultado de la PET				
Tumor	Patológico	Normal	No concluyente	Total
Mama	19	12	2	33
Testicular	7	3	0	10
TOTAL	26	15	2	43

Tabla 23

Comparación de resultados de los MDC y la PET

Tumor	PET			MDC			Total
	P	N	NC	P	N	NC	
Mama	15	12	1	3	10	15	28
Testicular	7	3	0	0	6	4	10
TOTAL	22	15	1	3	16	19	38

P = patológica, N = normal, NC = no concluyente.

Tabla 24

Resultados de la PET-FDG en los tumores de mama y testículo

Resultado de la PET					
Tumor	VP	FP	FN	VN	TOTAL
Mama	16	1	2	10	29
Testicular	6	1	0	3	10
Total	22	2	2	13	39

VP = verdadero positivo, FP = falso positivo, FN = falso negativo, VN = verdadero negativo.

Efectividad de la PET-FDG en los tumores de mama y testículo

Sólo se puede determinar la efectividad diagnóstica de la PET en los pacientes en los que se dispone del resultado de la prueba de referencia: 29 pacientes con cáncer de mama y 10 pacientes con tumores testiculares, a quie-

nes se realizó PET dentro del estudio de evaluación de tecnologías de UT-PET. A partir de los resultados de la tabla 24 se han generado las tablas de contingencia para la determinación de la validez diagnóstica de la PET en cada una de estas patologías (tablas 25 y 26). La tabla 27 muestra la comparativa de resultados de PET en mama y testículo.

Tabla 25

Parámetros diagnósticos de la PET-FDG en el estudio del cáncer de mama

PET en cáncer de mama			
TUMOR MALIGNO			
	PRESENTE PRUEBA DE REFERENCIA +	AUSENTE PRUEBA DE REFERENCIA -	
PET +	16	1	17
PET -	2	10	12
	18	11	29

		IC 95%
Sensibilidad	88,9%	67,2% a 96,9%
Especificidad	90,9%	62,3% a 98,4%
Valor predictivo positivo	94,1%	73,0% a 99,0%
Valor predictivo negativo	83,3%	55,2% a 95,3%
Proporción de falsos positivos	9,1%	1,6% a 37,7%
Proporción de falsos negativos	11,1%	3,1% a 32,8%
Exactitud	89,7%	73,6% a 96,4%
Odds Ratio diagnóstica	80,00	6,39 a 1.001,46
Índice de Youden	0,8	
Cociente de probabilidad positivo	9,78	1,50 a 63,82
Cociente de probabilidad negativo	0,12	0,03 a 0,46
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	62,1%	

Tabla 26

Parámetros diagnósticos de la PET-FDG en el estudio de tumores testiculares

PET en tumores testiculares			
TUMOR MALIGNO			
	PRESENTE PRUEBA DE REFERENCIA +	AUSENTE PRUEBA DE REFERENCIA -	
PET +	6	1	7
PET -	0,5	3	4
	7	4	11
			IC 95%
Sensibilidad	92,3%	54,0% a 99,2%	
Especificidad	75,0%	30,1% a 95,4%	
Valor predictivo positivo	85,7%	48,7% a 97,4%	
Valor predictivo negativo	85,7%	35,6% a 98,5%	
Proporción de falsos positivos	25,0%	4,6% a 69,9%	
Proporción de falsos negativos	7,7%	0,8% a 46,0%	
Exactitud	85,7%	55,7% a 96,6%	
Odds Ratio diagnóstica	36,00	0,92 a 1.408,59	
Índice de Youden	0,7		
Cociente de probabilidad positivo	3,69	0,67 a 20,45	
Cociente de probabilidad negativo	0,10	0,01 a 1,52	
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	61,9%		

Tabla 27

Efectividad diagnóstica de la PET-FDG: resumen de parámetros diagnósticos de la PET en los tumores de mama y testículo de pacientes del UT-PET

Parámetros diagnósticos	Tumores			
	Mama		Testículo	
	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%
Sensibilidad	88,9%	67,2-96,9%	92,3%	54,0-99,2%
Especificidad	90,9%	62,3-98,4%	75,0%	30,1-95,4%
Valor predictivo positivo	94,1%	73,0-99,0%	85,7%	48,7-97,4%
Valor predictivo negativo	83,3%	55,2-95,3%	85,7%	35,6-98,5%
Exactitud diagnóstica	89,7%	73,6-96,0%	85,7%	55,7-96,6%
Cociente de probabilidad positivo	9,78	1,50-63,82	3,69	0,67-20,45
Cociente de probabilidad negativo	0,12	0,03-0,46	0,10	0,01-1,52
Índice de Youden	0,8		0,7	
Prevalencia	62,1%		61,9%	
Odds Ratio	80	6,39-1.001,46	36	0,92-1.408,59

IC 95% = intervalo de confianza al 95%.

IV.7. Análisis estadístico de los datos del Uso Tutelado de la PET-FDG

Hay que tener en cuenta que el número de casos analizados de mama es de 29 (Se de 0,89 y Sp de 0,91). Igualmente, el de testículo es solamente de 10 (Se de 0,92 y Sp de 0,75), por lo que consideramos que en estos dos casos, aunque hay indicios favorables de la actuación de la PET, convendría realizar más investigación añadiendo casos para confirmar los resultados y, sobre todo, ver las indicaciones concretas en las que la PET puede ser útil.

Lo que se dice a continuación vale para todos los casos analizados en el UT de la ^{18}F FDG-PET (ver Anexo IV), incluyendo mama y testículo, que no estaban contemplados en el UT pero que fueron autorizados por los Servicios de Salud de las autonomías y cuyos resultados nos fueron enviados. En este análisis de la eficacia y efectividad de la PET nos encontramos fundamentalmente con cuatro muestras: la primera es cuantitativa y normal y se refiere a la edad de los pacientes. Las otras tres, que tratan sobre los resultados de la PET, MDC y PR, son claramente binomiales, aunque debido al gran número de pacientes se han considerado como binomiales que se aproximan a la normal, ya que tanto p como q son mayores de 0,05, y np y nq son mucho más grandes que 5.

En todos los casos se ha supuesto que las muestras son aleatorias, ya que la forma de obtenerse ha sido totalmente aleatoria y los tests de aleatoriedad han dado significativos.

Tanto para la PET como para la prueba de referencia (PR) se ha obtenido mayor número de casos positivos que negativos, siendo la diferencia significativa. Hay que resaltar que en el caso de los MDC existe un gran número de casos no concluyentes.

Las muestras procedentes de la aplicación de la PET, MDC y PR al diagnóstico de los pacien-

tes se compararon entre sí. Se realizó la prueba de McNemar para muestras apareadas comparando la PET con la PR, que fue no significativa. En el caso de la comparación de la PET con los MDC, sin embargo, esta prueba fue muy significativa con $p < 0,0000001$. Lógicamente, la comparación de los MDC con la PR también fue muy significativa con la misma p .

Por lo tanto, no existe diferencia significativa entre los resultados de la PET con la prueba de referencia, y sí una diferencia muy significativa en la comparación de los medios diagnósticos convencionales tanto con la PET como con la PR. Ello se debe a que en el caso de los MDC hubo un mayor número de falsos positivos y negativos en comparación con la PET y la PR. Hay que señalar que no se han tenido en cuenta los casos no concluyentes en los tres tipos de pruebas diagnósticas.

Se ha efectuado un análisis de regresión lineal y de la correlación entre la edad y las tres pruebas diagnósticas, dando en los tres casos no significativa.

El test de Haldane para las tres pruebas diagnósticas por separado (de forma independiente) dio no significativo, por lo que no hay efecto de orden cronológico, es decir, la positividad o negatividad de la prueba se presenta o no se presenta en cada individuo con independencia del orden temporal que éste ocupe.

Por último, el meta-análisis dio los siguientes datos: la Se agregada fue de 0,86 (0,82-0,89) y la Sp agregada de 0,83 (0,78-0,87), con una OR agregada de 37,95 (19,81-72,69). La curva SROC nos dio los siguientes parámetros: el área bajo la curva fue de 0,924 con un EE de 0,019, el punto Q^* fue de 0,858 con un EE de 0,023.

Por lo tanto, la PET presenta una alta prestación, con una Se del 86%, Sp del 83% (estas cifras serían posiblemente aún mayores si elimináramos del estudio el cáncer de tiroides, que aparece claramente como un outlier), una OR de 38 y un área bajo la curva SROC de 0,92.

V. Discusión

Se ha realizado una revisión sistemática y meta-análisis de la literatura con el fin de determinar la efectividad de la PET o PET-TC en el diagnóstico, estadificación inicial, recurrencia y re-estadificación del cáncer de páncreas, ovario, esófago y estómago.

El cáncer de páncreas es un tumor muy agresivo, con baja supervivencia, que suele presentarse en forma de enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico (mortalidad en hombres de 3,9% y de 5,7% en mujeres*). También la supervivencia de pacientes con cáncer de ovario es baja, debido, en parte, a la dificultad para realizar un diagnóstico precoz (mortalidad 5,4%). Aún mayor es la mortalidad ocasionada por el cáncer de estómago, que constituye una de las causas más frecuentes de muerte por cáncer (mortalidad en hombres del 6% y del 6,5% en mujeres*), y la de los tumores esofágicos (mortalidad en hombres del 3% y en mujeres del 0,7%). Para la valoración de estos cuatro procesos oncológicos, relativamente frecuentes (en total, la mortalidad se sitúa en torno al 32% en estos 4 tumores respecto a la mortalidad por cáncer), se emplean técnicas convencionales de diagnóstico, como la TC o la ecografía, que para determinadas situaciones clínicas han demostrado una limitada capacidad diagnóstica. Con este trabajo se evalúa el papel de la PET en las diferentes indicaciones clínicas y se compara su rendimiento diagnóstico con el de esas otras tecnologías.

La calidad metodológica de los 64 estudios incluidos ha alcanzado un nivel 2b en casi el 40% de los casos, aunque el 56% se clasificaron como C4 (los más frecuentes, los de ovario).

En el caso de la revisión de la literatura sobre la PET en el tumor pancreático (ver tabla 6), que sumaban un total de 17 artículos, se obtuvieron 9 de calidad 2b, que representa un 53% de los mismos. De calidad 3b se obtuvo un artículo (6%), en total 59%. De clase C4 se obtuvieron 7 artículos (41%). Por lo tanto, la mayoría de los artículos eran de una calidad basada en la MBE aceptable, lo que da más

peso a las conclusiones que se derivan del MA de dichos artículos. Dichos artículos representaban un 27% de los totales analizados, que fueron 64. El número total de pacientes considerados fue de 531 y el de controles de 418.

En el caso de la revisión de la literatura sobre el tumor ovárico (ver tabla 7), que sumaban un total de 25 artículos, se obtuvieron 8 de calidad 2b, que representa un 32% de los mismos. De clase C4 se obtuvieron 17 artículos (68%). Por lo tanto, la mayoría de los artículos eran de una calidad basada en la MBE no muy adecuada, lo que quita peso a las conclusiones que se derivan del MA de los mismos. Dichos artículos representaban un 39% de los totales analizados. El número total de pacientes considerados fue de 541 y el de controles de 473.

En el caso de la revisión de la literatura sobre el tumor esofágico (ver tabla 8), que sumaban un total de 15 artículos, se obtuvieron 5 de calidad 2b, que representa un 33% de los mismos. De clase 3b se obtuvo uno (7%). De clase C4 se obtuvieron 9 artículos (60%). Por lo tanto, la mayoría de los artículos eran de una calidad basada en la MBE no muy adecuada, lo que también quita peso a las conclusiones que se derivan del MA de los mismos. Dichos artículos representaban un 23% de los totales analizados. El número total de pacientes considerados fue de 496 y el de controles de 799.

Por último, en el caso de la revisión de la literatura sobre el tumor gástrico (ver tabla 9), que sumaban un total de 7 artículos, se obtuvieron 3 de calidad 2b, que representa un 43% de los mismos. Hubo también uno de clase 3b (14%) y 3 artículos de clase C4 (43%). Por lo tanto, la mayoría de los artículos eran de una calidad basada en la MBE más bien adecuada, aunque no tanto como en el caso del cáncer pancreático. Dichos artículos representaban un 11% de los totales analizados. El número total de pacientes considerados fue de 212 y el de controles de 221.

El número total de pacientes considerados en el **meta-análisis** es de 1.780 y el número de controles de 1.911 (total, 3.691 sujetos). Como se aprecia, los pacientes rondan el número de 500 en todos los tumores (esófago, páncreas y

* Mortalidad respecto al 100% de tumores, datos de 2003, según el Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII).

ovario) excepto en estómago, que ronda los 200. Parecido ocurre con los controles. El tumor que aparece con artículos de mayor calidad es el de páncreas, le sigue el de estómago, y los que tienen un número mayor de C4 son los de esófago y ovario.

El MA de los artículos que tratan de la PET en **cáncer de páncreas** aporta una Se agregada de 0,82 y una Sp agregada de 0,83, valores que son similares a los valores obtenidos cuando se seleccionan sólo los estudios en los que la PET se indicó para realizar el diagnóstico diferencial entre masa pancreática benigna y maligna. Por el contrario, para el total de estudios de pacientes con este tumor, la TC ha alcanzado una cifra inferior de Se agregada, de 0,78, mientras que la Sp (0,87) ha sido algo superior a la obtenida por la PET. Cuando la indicación clínica era diferenciar entre benignidad y malignidad, la TC presentó valores de Se agregada similares a la PET, e inferiores para la Sp agregada (0,73). El área bajo la curva SROC de la PET ha resultado superior al de TC, especialmente en la caracterización de las lesiones pancreáticas (0,92 y 0,85, respectivamente).

Para el **cáncer de ovario**, la Se agregada ha presentado valores inferiores para PET (0,71) y, sobre todo, para la TC (0,56). Sin embargo, la Sp agregada de la PET ha sido elevada (0,86) y la de TC de 0,80. Para el estudio de recurrencias de tumores ováricos, la Sp agregada de la PET es similar a la global, mientras que la Se agregada se eleva hasta 0,82. Los valores de Se y Sp agregadas de la TC cuando se valoran recurrencias han resultado similares a los obtenidos para el total de indicaciones clínicas. Destaca la diferencia en el área bajo la curva SROC entre PET (80,91) y TC (0,73) en los estudios de pacientes con recurrencia ovárica.

La Sp agregada de la PET en la totalidad de indicaciones clínicas y en la estadificación inicial de **tumores esofágicos** está en torno a 0,90, y la de TC es de 0,85. Sin embargo, los valores de Se agregada de la PET en el total de pacientes con cáncer de esófago y en los casos en los que la indicación clínica era la estadificación inicial han resultado bajos (0,63 y 0,55, respectivamente), y todavía inferiores han resultado estas cifras para TC (0,49 y 0,43, respectivamente). El área bajo la curva SROC ha resultado, en ambos casos, superior para la PET (0,90 y 0,80, respectivamente) que para la TC (0,74 y 0,61, respectivamente).

Con los artículos en los que la PET se utilizaba para estudiar pacientes con **cáncer de es-**

tómago se han podido realizar tres estudios meta-analíticos: uno para la totalidad de casos, otro para la detección de recurrencias y el tercero para la estadificación. En los tres, la Se agregada ha generado valores similares (0,51), algo inferiores a los obtenidos para la TC (0,64), para la que sólo ha podido calcularse este dato en la globabilidad de casos. En cuanto a la Sp agregada, las cifras para PET son 0,95, 0,93 y 0,98, respectivamente. También la TC ha presentado una Sp agregada inferior, de 0,89, referido al total de indicaciones, igual que el área SROC, que ha sido de 0,80 para la TC y de 0,90 para la PET, considerando todos los estudios. En el MA referido a las recurrencias, el área SROC ha sido algo inferior (0,88) y superior en la estadificación (0,95).

Se han publicado algunas **revisiones sistemáticas y meta-análisis** sobre la utilidad diagnóstica de la tecnología PET en los tumores analizados en el presente informe. Uno de los meta-análisis se refiere a la efectividad diagnóstica de la PET-FDG en la detección de cáncer de páncreas¹⁶, otro incluye pacientes con sospecha de recurrencia de ovario¹³⁴, en otro la PET se valora como técnica para la estadificación del cáncer de esófago¹⁸¹, y en otro se analiza su utilidad, en comparación a la TC, ecografía y endoscopia, en la valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de esófago³². Por último, se localizó otro MA sobre el uso de diferentes métodos no invasivos de imagen en la detección de metástasis hepáticas ocasionadas por diferentes tumores gastrointestinales³⁰³.

Orlando y cols.¹⁶ realizaron un MA para comparar la capacidad diagnóstica de la PET-FDG con TC frente a la TC sola en la detección de patología maligna pancreática. Realizaron la búsqueda en la base de datos de Medline (años 1966-2003). Estudian la calidad de los estudios, dando una puntuación en función de 7 criterios, designados de forma específica para evaluar sesgos en estudios sobre pruebas diagnósticas: muestra representativa, selección de los pacientes claramente descrita, el diseño del estudio minimiza las diferencias entre los pacientes que reciben el test, se describen las características del tomógrafo, prueba de referencia claramente definida y cegamiento e independencia entre test y prueba de referencia. Seleccionaron 17 artículos, publicados entre 1993-2002, cuya calidad metodológica variaba entre 3 y 7, teniendo el 84% entre 4 y 6. No encuentran sesgos de publicación ni heterogeneidad entre estudios (X^2 del test de homogeneidad no significativa, $P = 0,8$)

y por ello los combinan en un estimador agregado, utilizando un modelo meta-analítico de efectos fijos.

La Se agregada de la PET en casos de TC positiva fue de 0,92 (IC 95%, 0,87-0,95), y en casos de TC negativa de 0,73 (0,50-0,88). La Sp agregada de la PET en casos de TC positiva dio un valor de 0,68 (0,51-0,81), y en casos de TC negativa de 0,86 (0,75-0,93). El área bajo la curva SROC de la PET en casos de TC positiva fue de 0,94, y en casos de TC negativa de 0,93. Para la TC sola, la Se agregada alcanzó un valor de 0,81 (0,72-0,88), la Sp agregada de 0,66 (0,53-0,77) y el área bajo la curva SROC de 0,82.

Westerterp y cols.³² realizaron una RS en la que se compara la efectividad de TC, ecografía endoscópica y PET-FDG para valorar la respuesta de pacientes con cáncer de esófago al tratamiento neoadyuvante. La búsqueda se realizó en las bases de datos de Medline, Embase y base de datos de revisiones sistemáticas de la Cochrane, entre los años 1980 y enero de 2004. Se incluyeron 24 estudios, aunque para realizar el análisis SROC sólo se pudieron seleccionar 11 estudios (3 de TC, 4 de ECO-endoscópica y 4 de PET). Se aplicaron los criterios de calidad metodológica recomendados por la Cochrane Methods Working Group para RS de tests de screening y pruebas diagnósticas, alcanzando valores entre 15-100%. El valor de máxima operatividad en la curva SROC de Se y Sp fue 54% para TC, 86% para ECO y 85% para PET. La exactitud diagnóstica de la TC fue significativamente inferior a la de PET ($P < 0,006$) y a la de la ECO-endoscópica ($P < 0,003$), mientras que para PET y ECO-endoscópica los valores de la exactitud diagnóstica fueron similares ($P = 0,839$).

Van Westreenen y cols.¹⁸¹ revisaron la literatura (Medline, Embase y Cochrane) con el fin de establecer la capacidad diagnóstica de la PET para realizar una correcta estadificación inicial tanto ganglionar como de metástasis a distancia de pacientes con cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica. Seleccionaron 12 estudios, con una calidad metodológica moderada (siguiendo los criterios del Cochrane Methods Working Group para RS de tests de screening y pruebas diagnósticas³⁰⁴) entre 33-83%, con un valor medio de 63%. Para la detección de metástasis locorregionales, la Se agregada fue de 0,51 (IC 95%, 0,34-0,69) y la Sp agregada de 0,84 (0,76-0,91), mientras que para la detección de metástasis a distancia estos valores fueron 0,67 (0,58-0,76) y 0,97 (0,90-1,0), respectivamente.

Ruiz-Hernández y cols.¹³⁴ presentan un meta-análisis sobre la efectividad de la PET-FDG en pacientes con sospecha de recurrencia de cáncer de ovario. Incluyeron 17 estudios, localizados en Medline, entre los años 1972-2003. Se describió un 45% de adherencia media a determinados criterios de calidad; 2 artículos se clasificaron como evidencia de grado B y el resto como C, según la clasificación de Flynn³⁰⁵. La Se agregada de la PET fue de 0,94 (IC 95%, 0,93-0,96), la Sp agregada de 0,65 (0,46-0,85), CPP agregado de 6 (3,5-10) y el CPN de 0,2 (0,1-0,2).

Respecto del **análisis estadístico** de los casos incluidos en el UT y de aquellos tumores como mama y testículo que no estaban incluidos, diremos que hay que tener en cuenta que el número de casos analizados de mama es de 29 (Se de 0,89 y Sp de 0,91). Igualmente, el de testículo es solamente de 11 (Se de 0,92 y Sp de 0,75), por lo que consideramos que en estos dos casos, aunque hay indicios favorables de la actuación de la PET, convendría realizar más investigación añadiendo casos y ver si se confirman estos resultados y, sobre todo, sentar las indicaciones concretas en las que la PET puede ser útil.

Los datos que siguen se refieren a tumores contemplados en el UT y los no contemplados (mama y testículo). Tanto para la PET como para la PR se ha obtenido mayor número de casos positivos que negativos, siendo la diferencia significativa. Hay que resaltar que en el caso de los MDC existe un gran número de casos no concluyentes.

Las muestras procedentes de la aplicación de la PET, MDC y PR al diagnóstico de los pacientes se compararon entre sí. Se realizó la prueba de McNemar para muestras apareadas comparando la PET con la PR, que fue no significativa. En el caso de la comparación de la PET con los MDC, sin embargo, esta prueba fue muy significativa, con $p < 0,0000001$. Lógicamente, la comparación de los MDC con la PR también fue muy significativa, con la misma p .

Por lo tanto, no existe diferencia significativa entre los resultados de la PET con la prueba de referencia, y sí una diferencia muy significativa en la comparación de los medios diagnósticos convencionales tanto con la PET como con la PR. Ello se debe a que en el caso de los MDC hubo un mayor número de falsos positivos y negativos en comparación con la PET y la PR. Hay que señalar que no se han tenido en cuenta los casos no concluyentes en los tres tipos de pruebas diagnósticas.

El MA dio los siguientes datos: la sensibilidad agregada fue de 0,86 (0,82-0,89) y la especificidad agregada de 0,83 (0,78-0,87), con una OR agregada de 37,95 (19,81-72,69). La curva SROC nos dio los siguientes parámetros: el área bajo la curva fue de 0,924, con un EE de 0,019, y el punto Q^* fue de 0,858, con EE de 0,023.

La comparación entre la Se agregada, la Sp agregada y la OR de los MA de los tumores de páncreas, ovario, esófago y estómago de nuestro MA de la literatura médica, respecto de datos paramétricos primarios de fuentes que no eran el UT, dio unas especificidades similares tanto para cada tumor en particular como de forma global (ver Anexo IV), estando las mayores discrepancias en estómago y en esófago. En cambio, en la Se existieron fuertes discrepancias a favor de los datos paramétricos primarios respecto de la literatura. Igual ocurrió con la OR (excepto en el caso del cáncer de esófago). Quizás ello se pueda deber a posibles sesgos tanto de referencia como de selección y al no cegamiento de la prueba de referencia respecto a la PET o de la PET respecto al resto de pruebas.

Respecto a los datos que provienen de los formularios del UT en tumores de mama y tes-

tículo, en el primer caso las cifras de sensibilidad y especificidad son similares, siendo la OR inferior en el caso de los datos primarios de otras fuentes. En testículo, sin embargo, la Se es más baja en el caso de otras fuentes primarias y la especificidad bastante más alta, siendo la OR similar.

Como se ha visto, se han comparado también diversos MA procedentes de la literatura médica con el nuestro. Después de un análisis exhaustivo resultó que los únicos comparables eran el de Van Westreenen¹⁸¹ de esófago y el de Ruiz-Hernández²⁷⁷ sobre ovario. Aquél presentó una sensibilidad agregada (metástasis a distancia) similar a la obtenida para este tumor en el presente informe. Igual ocurre con la especificidad. El estudio de Ruiz-Hernández²⁷⁷ sobre la efectividad de la PET en recurrencia de ovario daba una sensibilidad de 0,94 y una especificidad de 0,85. Sin embargo, en nuestro informe estas cifras son distintas (sensibilidad más baja y especificidad más alta). Quizás esto sea debido a que los artículos incluidos en el trabajo de Ruiz-Hernández²⁷⁷ son de clase C, excepto 2 que son de clase B (11,76%), mientras que en el presente informe, de 18 artículos considerados, 6 son de clase B (33,33%).

VI. Conclusiones

Se ha realizado una revisión sistemática y meta-análisis de la literatura con el fin de determinar la efectividad de la PET o PET-TC en el diagnóstico, estadificación inicial, recurrencia y re-estadificación del cáncer de páncreas, ovario, esófago y estómago. Asimismo, se han añadido los datos procedentes de los formularios de recogida de información del estudio evaluativo de Uso Tutelado respecto de los tumores de mama y testículo, que no estaban contemplados entre las indicaciones autorizadas en dicho estudio.

Los tumores de páncreas, ovario, esófago y estómago son procesos oncológicos relativamente frecuentes y con una baja supervivencia, entre otros motivos por las dificultades diagnósticas que ofrecen. En España, estos tumores son responsables, aproximadamente, del 32% de la mortalidad por patología oncológica. Además, el cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres, tanto en incidencia como en mortalidad.

La calidad metodológica de los 64 estudios incluidos ha alcanzado un nivel 2b en casi el 40% de los casos, aunque el 56% se clasificaron como C4 (los más frecuentes, los de ovario).

Páncreas: la mayoría (59%) de los artículos localizados entre la literatura científica eran de una calidad basada en la MBE aceptable, lo que da más peso a las conclusiones que se derivan del meta-análisis de dichos artículos. El número total de pacientes considerados fue de 531 y el de controles de 418, con un total de 17 artículos. La PET ha resultado ligeramente superior a la TC en sensibilidad, pero con una especificidad algo inferior.

Ovario: la mayoría de los artículos eran de una calidad basada en la MBE no muy adecuada, lo que quita peso a las conclusiones que se derivan del meta-análisis de los mismos. El número total de pacientes considerados fue de 541 y el de controles de 473, con un total de 25 artículos. La sensibilidad de la PET ha resultado superior a la de la TC, si bien con unos valores no muy altos (0,71), y la especificidad ha resultado también superior para la PET. La OR de la PET es de 14, frente a 5 de la TC. En el caso de recurrencia tumoral, la PET da un punto Q* de 0,84, mientras para la TC este valor es de 0,68.

Esófago: la mayoría de los artículos eran de una calidad basada en la MBE no muy adecuada, lo que también quita peso a las conclusiones que se derivan del meta-análisis de los mismos. El número total de pacientes considerados fue de 496 y el de controles de 799, con un total de 15 artículos. La sensibilidad de la PET ha resultado superior a la de TC, aunque con una cifra baja de 0,63. La especificidad es parecida para ambas pruebas (de 0,89 para la PET y 0,85 para la TC). El punto Q* de la curva SROC de la PET para estadificación inicial es superior al de la TC (0,73 frente a 0,58).

Estómago: la mayoría de los artículos eran de una calidad basada en la MBE más bien adecuada, aunque no tanto como en el caso del cáncer pancreático. El número total de pacientes considerados fue de 212 y el de controles de 221, con un total de 7 artículos. Para este tumor la sensibilidad de la TC es superior a la de la PET, si bien con cifras bajas para las dos tecnologías. Por el contrario, la especificidad de la PET es elevada (0,95) y superior a la de la TC.

Respecto a los tumores de mama y testículo, hay que señalar que el número de pacientes recogidos de las hojas/formularios del UT-PET es limitado, especialmente en el caso de tumores testiculares (n = 10), por lo que no se puede concluir nada definitivo. Sin embargo, una aproximación indicaría que la PET en ambos tumores tiene un buen comportamiento en sensibilidad y especificidad, aunque para testículo la especificidad es baja (0,75).

Como se ha visto, comparando los resultados de este MA con diversos MA procedentes de la literatura médica, los únicos comparables eran el de Van Westreenen¹⁸¹ de esófago y el de Ruiz-Hernández¹³⁴ sobre ovario. Aquél presentaba una sensibilidad agregada para PET en el estudio de metástasis a distancia similar a la obtenida para este mismo tumor en el presente informe. Igual ocurre con la especificidad. El estudio de Ruiz-Hernández sobre la efectividad de la PET en recurrencia de ovario daba una sensibilidad de 0,94 y una especificidad de 0,85. Sin embargo, en nuestro informe estas cifras son distintas (sensibilidad más baja y especificidad más alta).

Quizás esto sea debido a que los artículos incluidos en el trabajo de Ruiz-Hernández son de clase C, excepto 2 que son de clase B (11,76%), mientras que en el presente informe, de 18 artículos considerados, 6 son de clase B (33,33%).

Por lo tanto, la PET no aparece en este estudio como primera opción discriminativa debido a su baja sensibilidad global para estos cuatro tumores. Aunque la especificidad de la PET aporta buenas prestaciones, son similares a las de la TC, por lo que tampoco se puede considerar una primera opción para confirmar casos. Aunque la OR fue superior en la

PET, los datos de la curva SROC son favorables a la TC. Sin embargo, en cáncer de ovario la Se de la PET es claramente superior a la de la TC en el estudio de recurrencias, pero, debido a que los artículos fueron en su mayoría de baja calidad metodológica (C4), convendría realizar más estudios para confirmar estos datos preliminares que no pueden considerarse definitivos. Igual sucede con los tumores de testículo y mama, en los que, debido al escaso número de pacientes considerados, sus resultados, aunque favorables para la PET, deben ser confirmados y, sobre todo, sentar las indicaciones clínicas en las que la PET pudiera tener un papel importante.

VII. Referencias bibliográficas

1. Kumar R, Nadig MR, Chauhan A. Positron emission tomography: clinical applications in oncology. Part 1. Expert Rev Anticancer Ther 2005;5:1079-1094.
2. Machac J. Cardiac positron emission tomography imaging. Semin Nucl Med 2005;35:17-36.
3. Van Heertum RL, Greenstein EA, Tikofsky RS. 2-deoxy-fluoroglucose-positron emission tomography imaging of the brain: current clinical applications with emphasis on the dementias. Semin Nucl Med 2004;34:300-312.
4. Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF. To Enhance or Not to Enhance? (18)F-FDG and CT Contrast Agents in Dual-Modality (18)F-FDG PET/CT. J Nucl Med 2004;45:56S-65S.
5. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. J Nucl Med 1978;19:1154-1161.
6. Townsend DW, Beyer T, Blodgett TM. PET/CT scanners: a hardware approach to image fusion. Semin Nucl Med 2003;33:193-204.
7. Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. Semin Nucl Med 2003;33:166-179.
8. Goerres GW, Ziegler SI, Burger C, Berthold T, Von Schulthess GK, Buck A. Artifacts at PET and PET/CT caused by metallic hip prosthetic material. Radiology 2003;226:577-584.
9. Kamel EM, Burger C, Buck A, Von Schulthess GK, Goerres GW. Impact of metallic dental implants on CT-based attenuation correction in a combined PET/CT scanner. Eur Radiol 2003;13:724-728.
10. Schoder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:1419-1437.
11. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. Uso Tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con ¹⁸FDG. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Noviembre de 2005.
12. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106-130.
13. Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2005.
14. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2003. American Cancer Society 2003.
15. Evans DB, Jessup JM, Colacchio T. Pancreatic cancer surgical practice guidelines. Pancreatic Cancer Practice Guideline Committee. Oncology (Williston Park) 1997;11:1074-1079.
16. Orlando LA, Kulasingam SL, Matchar DB. Meta-analysis: the detection of pancreatic malignancy with positron emission tomography. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1063-1070.
17. Zimny M, Bares R, Fass J, Adam G, Cremerius U, Dohmen B, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. Eur J Nucl Med 1997;24:678-682.

18. Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Hogerle S, Boos S, Einert A, et al. Evaluation of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Br J Surg* 1999;86:194-199.
19. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001;42:1S-93S.
20. Zimny M. Diagnostic imaging of pancreatic cancer - the role of PET. *Front Radiat Ther Oncol* 2004;38:67-75.
21. Hanbidge AE. Cancer of the pancreas: the best image for early detection - CT, MRI, PET or US? *Can J Gastroenterol* 2002;16:101-105.
22. Tamm E, Charnsangavej C. Pancreatic cancer: current concepts in imaging for diagnosis and staging. *Cancer J* 2001;7:298-311.
23. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2005. American Cancer Society 2005.
24. Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist* 2002;7 Suppl 5:20-28.
25. Lamy PJ, Comte F, Eberle MC. [Combined role of tumor markers and 18fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography (18FDG-PET) in follow-up of cancer patients]. *Bull Cancer* 2005;92:858-864.
26. Markman M. Use of positron emission tomography scans in ovarian cancer: a diagnostic technique in search of an indication. *J Clin Oncol* 2005;23:7385-7387.
27. Nakamoto Y, Saga T, Fujii S. Positron emission tomography application for gynecologic tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:701-709.
28. Yasuda S, Raja S, Hubner KF. Application of whole-body positron emission tomography in the imaging of esophageal cancer: report of a case. *Surg Today* 1995;25:261-264.
29. Kneist W, Schreckenberger M, Bartenstein P, Grunwald F, Oberholzer K, Junginger T. Positron emission tomography for staging esophageal cancer: does it lead to a different therapeutic approach? *World J Surg* 2003;27:1105-1112.
30. Yoon YC, Lee KS, Shim YM, Kim BT, Kim K, Kim TS. Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: CT versus FDG PET for presurgical detection prospective study. *Radiology* 2003;227:764-770.
31. Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Avril NE, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001;19:3058-3065.
32. Westerterp M, Van Westreenen HL, Reitsma JB, Hoekstra OS, Stoker J, Fockens P, et al. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy-systematic review. *Radiology* 2005;236:841-851.
33. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:18-29.
34. Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, Vaalburg W. Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. *Br J Cancer* 1998;78:521-527.
35. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, Penninckx F, Filez L, Bormans G, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:525-529.
36. Stahl A, Ott K, Weber WA, Becker K, Link T, Siewert JR, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: Correlation with endoscopic and histopathological findings. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003;30:288-295.
37. Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, Watanabe K, Fukuda T, Nashimoto A, et al. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer* 2001;92:634-641.

38. Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Avril NE, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001;19:3058-3065.
39. Couper GW, McAteer D, Wallis F, Norton M, Welch A, Nicolson M, et al. Detection of response to chemotherapy using positron emission tomography in patients with oesophageal and gastric cancer. *Br J Surg* 1998;85:1403-1406.
40. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
41. Shvarts O, Han K, Seltzer M, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Positron Emission Tomography in Urologic Oncology. *Cancer Control* 2002;9:335-342.
42. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Gómez Martínez MV, Carreras Delgado JM, Martín Moreno JM. Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG en oncología clínica. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III, 2001.
43. Khan KS. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. CRD, York University, NHS, 2nd edition [Acceso 26 de noviembre de 2003]. 2001.
44. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. [Acceso 24 de noviembre de 2003]. Disponible en: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.
45. Mijnhout GS, Hoekstra OS, Van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer* 2001;91:1530-1542.
46. Guallar E, Banegas JR, Martín-Moreno JM, Del Río A. [Meta-analysis: its role in clinical decision making in cardiology]. *Rev Esp Cardiol* 1994;47:509-517.
47. Pozo F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (I). *Med Clin (Barc)* 1998;90:779-785.
48. Unidad de investigación del Hospital Ramón y Cajal. Hospital Ramón y Cajal [sede Web]. Programa de meta-análisis de pruebas diagnósticas MetaDiSc. [Acceso: 15 de mayo de 2004] Madrid: Hospital Ramón y Cajal. 2004. Disponible en: <http://hrc.es/investigacion/metadisc.html>
49. Nitzsche EU, Hoegerle S, Mix M, Brink I, Otte A, Moser E, et al. Non-invasive differentiation of pancreatic lesions: is analysis of FDG kinetics superior to semiquantitative uptake value analysis? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:237-242.
50. Lyshchik A, Higashi T, Nakamoto Y, Fujimoto K, Doi R, Imamura M, et al. Dual-phase 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography as a prognostic parameter in patients with pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:389-397.
51. Buck AC, Schirrmeister HH, Guhlmann CA, Diederichs CG, Shen C, Buchmann I, et al. Ki-67 immunostaining in pancreatic cancer and chronic active pancreatitis: does in vivo FDG uptake correlate with proliferative activity? *J Nucl Med* 2001;42:721-725.
52. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Mamede MH, Wada M, et al. Relationship between retention index in dual-phase (18)F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2002;43:173-180.
53. Eckel F, Lersch C, Lippl F, Schulte-Frohlinde E, Schusdziarra V, Helmberger H, et al. Monitoring of tumour glucose metabolism by PET in a phase I study evaluating hormonal therapy in advanced pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:972-977.
54. Nakata B, Nishimura S, Ishikawa T, Ohira M, Nishino H, Kawabe J, et al. Prognostic predictive value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2001;19:53-58.
55. Hellwig D, Menges M, Schneider G, Moellers MO, Romeike BF, Menger MD, et al. Radioiodinated phenylalanine derivatives to image pancreatic cancer: a comparative

study with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in human pancreatic carcinoma xenografts and in inflammation models. Nucl Med Biol 2005;32:137-145.

56. Eriksson B, Bergstrom M, Sundin A, Juhlin C, Orlefors H, Oberg K, et al. The role of PET in localization of neuroendocrine and adrenocortical tumors. Ann N Y Acad Sci 2002; 970:159-169.
57. Eriksson B, Orlefors H, Oberg K, Sundin A, Bergstrom M, Langstrom B. Developments in PET for the detection of endocrine tumours. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005;19:311-324.
58. Nishiguchi S, Shiomi S, Ishizu H, Iwata Y, Kurooka H, Minamitani S, et al. A case of glucagonoma with high uptake on F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Ann Nucl Med 2001;15:259-262.
59. Yoon SN, Lee MH, Yoon JK. F-18 FDG positron emission tomography findings in primary pancreatic lymphoma. Clin Nucl Med 2004;29:574-575.
60. Nguyen BD. Pancreatic neuroendocrine tumor with portal vein tumor thrombus: PET demonstration. Clin Nucl Med 2005;30:628-629.
61. Tutton MG, George M, Hill ME, Abulafi AM. Solitary pancreatic metastasis from a primary colonic tumor detected by PET scan: report of a case. Dis Colon Rectum 2001;44:288-290.
62. Bean MJ, Fishman EK. Focal FDG uptake in a pancreatic lipoma mimicking malignancy. J Comput Assist Tomogr 2005;29:475-476.
63. Yoshioka M, Sato T, Furuya T, Shibata S, Andoh H, Asanuma Y, et al. Positron emission tomography with 2-deoxy-2-[(18)F] fluoro- d-glucose for diagnosis of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas with parenchymal invasion. J Gastroenterol 2003;38:1189-1193.
64. Takamori H, Kanemitsu K, Tsuji T, Kusano S, Chikamoto A, Okuma T, et al. Metastatic gastric tumor secondary to pancreatic adenocarcinoma. J Gastroenterol 2005;40: 209-212.
65. Ruf J, Amthauer H, Oettle H, Steinmuller T, Plotkin M, Pelzer U, et al. Role of F18-FDG PET for monitoring of radiochemotherapy - estimation of detectable number of tumour cells. Onkologie 2004;27:287-290.
66. Canessa JA, Larach JA, Massardo T, Parra J, Jofre J, González P, Morales B, Humeres P, Sierralta P, Galaz R. [Fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography imaging (F18FDG) for the assessment of rising levels of serum CA 19-9 in pancreatic mucinous cystadenocarcinoma. Report of one case]. Rev Med Chil 2004;132:347-352.
67. Goh BK, Tan YM, Chung YF. Utility of fusion CT-PET in the diagnosis of small pancreatic carcinoma. World J Gastroenterol 2005;11:3800-3802.
68. Noji T, Kondo S, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Katoh C, et al. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the pancreas shows strong positivity on FDG-PET. Int J Gastrointest Cancer 2002;32:43-46.
69. Malesci A, Balzarini L, Chiti A, Lucignani G. Pancreatic cancer or chronic pancreatitis? An answer from PET/MRI image fusion. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:1352.
70. Divgi C, Pandit-Taskar N. PET: too much of a good thing? Does the plethora of choices impact on patient management? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:398.
71. Alazraki N. Imaging of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Gastrointest Surg 2002;6:136-138.
72. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Fujimoto K, Doi R, et al. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) - usefulness and limitations in «clinical reality». Ann Nucl Med 2003;17:261-279.
73. Bombardieri E, Maccauro M, De Deckere E, Savelli G, Chiti A. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. Ann Oncol 2001;12 Suppl 2:S51-S61.

74. Delbeke D, Martin WH. Update of PET and PET/CT for hepatobiliary and pancreatic malignancies. HPB: Official Journal into Hepato Pancreato 2005;7:166-179.
75. Katz MH, Savides TJ, Moossa AR, Bouvet M. An evidence-based approach to the diagnosis and staging of pancreatic cancer. Pancreatology 2005;5:576-590.
76. Kalra MK, Maher MM, Boland GW, Saini S, Fischman AJ. Correlation of positron emission tomography and CT in evaluating pancreatic tumors: technical and clinical implications. AJR Am J Roentgenol 2003;181:387-393.
77. Chin BB, Wahl RL. 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of gastrointestinal malignancies. Gut 2003;52 Suppl 4:iv23-iv29.
78. Zimny M, Schumpelick V. [Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in the differential diagnosis of pancreatic lesions]. Chirurg 2001;72:989-994.
79. McAuley G, Delaney H, Colville J, Lyburn I, Worsley D, Govender P, et al. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. Clin Radiol 2005;60:1039-1050.
80. Del Frate C, Zanardi R, Mortelet K, Ros PR. Advances in imaging for pancreatic disease. Curr Gastroenterol Rep 2002;4:140-148.
81. Freeny PC. Pancreatic carcinoma: imaging update 2001. Dig Dis 2001;19:37-46.
82. Balci NC, Semelka RC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. Eur J Radiol 2001;38:105-112.
83. Saisho H, Yamaguchi T. Diagnostic imaging for pancreatic cancer: computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Pancreas 2004;28:273-278.
84. Van Kouwen MC, Oyen WJ, Nagengast FM, Jansen JB, Drenth JP. FDG-PET scanning in the diagnosis of gastrointestinal cancers. Scand J Gastroenterol Suppl 2004;85-92.
85. Buell U, Jimmy M. Value of 18-F-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) for the diagnosis of pancreatic cancer. World J Surg 2003;27:499-500.
86. Keith CJ, Miles KA, Wong D. Pancreatic cancer: preliminary experience with sodium iodide fluorodeoxyglucose positron emission tomography in Australia. Australas Radiol 2003;47:17-21.
87. Anderson GS, Brinkmann F, Soulen MC, Alavi A, Zhuang H. FDG positron emission tomography in the surveillance of hepatic tumors treated with radiofrequency ablation. Clin Nucl Med 2003;28:192-197.
88. Papos M, Takacs T, Pavics L, Farkas G, Ambrus E, Szakall S et al L. [The role of FDG-PET scan in the diagnosis of pancreatic carcinoma]. Orv Hetil 2002;143:1283-1286.
89. Granov AM, Tiutin LA, Ryzhkova DV, Kostenikov NA, Fadeev NP, Savello VE, et al. [Assessment of 18FDG PET for diagnosis of pancreatic tumors]. Vestn Rentgenol Radiol 2002;18-22.
90. Granov AM, Tiushin LA, Tlostanova MS, Kostenikov NA, Ryzhkova DV, Savello VE, et al. [The role of positron emission tomography with C18-Fluorodeoxyglucose in clinical oncology]. Vopr Onkol 2003;49:563-573.
91. Voth M, Opfermann T, Gottschild D. [The value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in differentiation of pancreatic lesions]. Zentralbl Chir 2003;128:375-378.
92. Sahani DV, Kalva SP, Fischman AJ, Kadavigere R, Blake M, Hahn PF, et al. Detection of liver metastases from adenocarcinoma of the colon and pancreas: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced liver MRI and whole-body FDG PET. AJR Am J Roentgenol 2005;185:239-246.
93. Yoshioka M, Sato T, Furuya T, Shibata S, Andoh H, Asanuma Y, et al. Role of positron emission tomography with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in evaluating the effects of arterial infusion chemotherapy and radiotherapy on pancreatic cancer. J Gastroenterol 2004;39:50-55.

94. Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Ferronato A, Decet G, Pedrazzoli S. 18-Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in predicting survival of patients with pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003;7:953-959.
95. Heinrich S, Goerres GW, Schafer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC, et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005;242:235-243.
96. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, Reznick R, Grossman AB. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004;151:15-27.
97. Wilkinson MD, Fulham MJ, McCaughan BC, Constable CJ. Differentiation of synchronous tumors using FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2003;28:489-491.
98. Bombardieri E, Maccauro M, Castellani MR, Chiti A, Procopio G, Bajetta E, et al. [Radioisotopic imaging of neuroendocrine tumours. Which radiopharmaceutical and which diagnostic procedure?]. *Minerva Endocrinol* 2001;26:197-213.
99. Van Heertum RL, Fawwaz RA. The role of nuclear medicine in the evaluation of pancreatic disease. *Surg Clin North Am* 2001;81:345-358.
100. Sundin A, Eriksson B, Bergstrom M, Langstrom B, Oberg K, Orlefors H. PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:246-257.
101. Kalady MF, Clary BM, Clark LA, Gottfried M, Rohren EM, Coleman RE, et al. Clinical utility of positron emission tomography in the diagnosis and management of periampullary neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2002;9:799-806.
102. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, Naehrig J, Rutke S, Weber WA, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7445-7453.
103. Kurokawa T, Yoshida Y, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, et al. Expression of GLUT-1 glucose transfer, cellular proliferation activity and grade of tumor correlate with [F-18]-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in epithelial tumors of the ovary. *Int J Cancer* 2004;109:926-932.
104. Menzel C, Dobert N, Hamscho N, Zaplatnikov K, Vasvatekis S, Matic V, et al. The influence of CA 125 and CEA levels on the results of (18)F-deoxyglucose positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer. *Strahlenther Onkol* 2004;180:497-501.
105. Torizuka T, Kanno T, Futatsubashi M, Okada H, Yoshikawa E, Nakamura F, et al. Imaging of gynecologic tumors: comparison of (11)C-choline PET with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003;44:1051-1056.
106. Ames J, Blodgett T, Meltzer C. 18F-FDG uptake in an ovary containing a hemorrhagic corpus luteal cyst: false-positive PET/CT in a patient with cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1057-1059.
107. Kurokawa T, Yoshida Y, Kawahara K, Tsuchida T, Fujibayashi Y, Yonekura Y, et al. Whole-body PET with FDG is useful for following up an ovarian cancer patient with only rising CA-125 levels within the normal range. *Ann Nucl Med* 2002;16:491-493.
108. Ho KC, Ng KK, Yen TC, Chou HH. An ovary in luteal phase mimicking common iliac lymph node metastasis from a primary cutaneous peripheral primitive neuroectodermal tumour as revealed by 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography. *Br J Radiol* 2005;78:343-345.
109. Henley T, Reddy MP, Ramaswamy MR, Lilien DL. Bilateral ovarian metastases from colon carcinoma visualized on F-18 FDG PET scan. *Clin Nucl Med* 2004;29:322-323.
110. Chen MY, Ng KK, Ma SY, Wu TI, Chang TC, Lai CH. False-positive fluorine-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography imaging caused by retained gauze in a woman with recurrent ovarian cancer: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:451-453.

111. Cserepes E, Szucs N, Patkos P, Csapo Z, Molnar F, Toth M, et al. Ovarian steroid cell tumor and a contralateral ovarian thecoma in a postmenopausal woman with severe hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:213-216.
112. Bristow RE, Simpkins F, Pannu HK, Fishman EK, Montz FJ. Positron emission tomography for detecting clinically occult surgically resectable metastatic ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:196-200.
113. Makhija S, Howden N, Edwards R, Kelley J, Townsend DW, Meltzer CC. Positron emission tomography/computed tomography imaging for the detection of recurrent ovarian and fallopian tube carcinoma: a retrospective review. *Gynecol Oncol* 2002;85:53-58.
114. Barranger E, Kerrou K, Petegnief Y, David-Montefiore E, Cortez A, Darai E. Laparoscopic resection of occult metastasis using the combination of FDG-positron emission tomography/computed tomography image fusion with intraoperative probe guidance in a woman with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96:241-244.
115. Martínez-Román S, Ramírez PT, Oh J, Viciado MG, MacApinlac HA. Combined positron emission tomography and computed tomography for the detection of recurrent ovarian mucinous adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;96:888-891.
116. Díaz-Montes TP, Jacene HA, Wahl RL, Bristow RE. Combined FDG-positron emission tomography and computed tomography for the detection of ovarian cancer recurrence in an inguinal hernia sac. *Gynecol Oncol* 2005;98:510-512.
117. Koyama K, Okamura T, Kawabe J, Ozawa N, Torii K, Umesaki N, et al. Evaluation of 18F-FDG PET with bladder irrigation in patients with uterine and ovarian tumors. *J Nucl Med* 2003;44:353-358.
118. Ishiko O, Honda K, Hirai K, Sumi T, Ogita S, Koyama K, et al. Diagnosis of metastasis of ovarian clear cell carcinoma to the peritoneum of the abdominal wall by positron emission tomography with (fluorine-18)-2-deoxyglucose. *Oncol Rep* 2001;8:67-69.
119. Markman M. The use of PET scanning in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:391-392.
120. Corone C, Sarandi F, Gutman F, Collignon MA, Wartski M, Albqrini JL, et al. Positron emission tomography with 18F-FDG and ovarian cancer. *Medecine Nucleaire* 2004;28:511-516.
121. Dehdashti F, Siegel BA. Evaluation of breast and gynecologic cancers by positron emission tomography. *Seminars in Roentgenology* 2002;37:151-168.
122. Yen TC, Lai CH. Positron emission tomography in gynecologic cancer. *Seminars in Nuclear Medicine* 2006;36:93-104.
123. Zimny M, Siggelkow W. Positron emission tomography scanning in gynecologic and breast cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:69-75.
124. Tammela J, Lele S. New modalities in detection of recurrent ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:5-9.
125. Huglo D, Vinatier D. [Utilization of PET scan in breast and gynaecologic cancers]. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:330-339.
126. Grahek D, Barranger E, Darai E, Uzan S, Talbot JN. [Role of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the initial detection, staging, search for recurrences and restaging of gynaecological and breast cancers]. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:371-381.
127. Pannu HK, Bristow RE, Cohade C, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT in recurrent ovarian cancer: initial observations. *Radiographics* 2004;24:209-223.
128. Reinhardt MJ, Matthies A, Biersack HJ. PET-imaging in tumors of the reproductive tract. *Q J Nucl Med* 2002;46:105-112.
129. Kumar R, Alavi A. PET imaging in gynecologic malignancies. *Radiol Clin North Am* 2004;42:1155-67, ix.

130. FDG positron emission tomography for the detection of ovarian cancer. *TEC Bull* (Online) 2002;19:10-13.
131. [2003 update of recommendations for clinical practice: standards, options and recommendations for the use of FDG-PET in the management of gynaecological and breast cancers]. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:352-371.
132. Talbot JN, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, Colombet-Lamau C, Petegnief Y, et al F. [(18F)-fluoro-2-deoxyglucose PET in imaging of gynecologic cancers]. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29:775-798.
133. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:183-191.
134. Ruiz-Hernández G, Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, Lapeña-Gutiérrez L, Carreras-Delgado JL. [Meta-analysis of the diagnostic efficacy of FDG-PET in patients with suspected ovarian cancer recurrence]. *Rev Esp Med Nucl* 2005;24:161-173.
135. Yen RF, Sun SS, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Whole body positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 2001;21:3691-3694.
136. Kawahara K, Yoshida Y, Kurokawa T, Suzuki Y, Nagahara K, Tsuchida T, et al. Evaluation of positron emission tomography with tracer 18-fluorodeoxyglucose in addition to magnetic resonance imaging in the diagnosis of ovarian cancer in selected women after ultrasonography. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:505-516.
137. Zhu X, Shen K, Lang J, Wu M, Huang H, Pan L. [Role of positron emission tomography in detecting recurrent epithelial ovarian carcinoma]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002;37:356-358.
138. Ding XL, Shen K, Lang JH, Wu M, Huang HF, Pan LY, et al. [Role of positron emission tomography in diagnosis of recurrent ovarian cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2003;38:667-669.
139. Baum RP, Przetak C. Evaluation of therapy response in breast and ovarian cancer patients by positron emission tomography (PET). *Q J Nucl Med* 2001;45:257-268.
140. Van Westreenen HL, Plukker JT, Cobben DC, Verhoogt CJ, Groen H, Jager PL. Prognostic value of the standardized uptake value in esophageal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:436-440.
141. Kato H, Takita J, Miyazaki T, Nakajima M, Fukai Y, Masuda N, et al. Correlation of 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG) accumulation with glucose transporter (Glut-1) expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2003;23:3263-3272.
142. Rampin L, Nanni C, Fanti S, Rubello D. Value of PET-CT fusion imaging in avoiding potential pitfalls in the interpretation of 18F-FDG accumulation in the distal oesophagus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:990-992.
143. Tohma T, Okazumi S, Makino H, Cho A, Mochiduki R, Shuto K, et al. Relationship between glucose transporter, hexokinase and FDG-PET in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 2005;52:486-490.
144. Choi JY, Jang HJ, Shim YM, Kim K, Lee KS, Lee KH, et al T. 18F-FDG PET in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing curative surgery: prognostic implications. *J Nucl Med* 2004;45:1843-1850.
145. Thomas CT, Meyer CR, Koeppe RA, Kalemkerian GP, Fisher SJ, Dull TL, et al. A positron-emitting internal marker for identification of normal tissue by positron emission tomography: phantom studies and validation in patients. *Mol Imaging Biol* 2003;5:79-85.
146. Menzel C, Dobert N, Rieker O, Kneist W, Mose S, Teising A, et al. [18F-Deoxyglucose PET for the staging of oesophageal cancer: influence of histopathological subtype and tumour grading]. *Nuklearmedizin* 2003;42:90-93.
147. Blackstock AW, Farmer MR, Lovato J, Mishra G, Melin SA, Oaks T, et al. A prospective evaluation of the impact of 18-F-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography

- staging on survival for patients with locally advanced esophageal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006;64:455-460.
148. Jager PL, Que TH, Vaalburg W, Pruim J, Elsinga P, Plukker JT. Carbon-11 choline or FDG-PET for staging of oesophageal cancer? *Eur J Nucl Med* 2001;28:1845-1849.
 149. Van Westreenen HL, Cobben DC, Jager PL, Van Dullemen HM, Wesseling J, Elsinga PH, et al. Comparison of 18F-FLT PET and 18F-FDG PET in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2005;46:400-404.
 150. Tian M, Zhang H, Higuchi T, Oriuchi N, Endo K. Oncological diagnosis using (11)C-choline-positron emission tomography in comparison with 2-deoxy-2-[(18)F] fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *Mol Imaging Biol* 2004;6:172-179.
 151. Torii K, Kawabe J, Hayashi T, Oe A, Kotani J, Kawamura E, et al. A case of small cell carcinoma of the esophagus detected incidentally by FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2004;18:699-702.
 152. Fogarty GB, Tartaglia CJ, Peters LJ. Primary melanoma of the oesophagus well palliated by radiotherapy. *Br J Radiol* 2004;77:1050-1052.
 153. Neto CA, Zhuang H, Ghesani N, Alavi A. Detection of Barrett's esophagus superimposed by esophageal cancer by FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2001;26:1060.
 154. Shrikanthan S, Aydin A, Dhurairaj T, Alavi A, Zhuang H. Intense esophageal FDG activity caused by Candida infection obscured the concurrent primary esophageal cancer on PET imaging. *Clin Nucl Med* 2005;30:695-697.
 155. Wu G, Bybel B, Brunken R, Lin H, Neumann D. PET detection of solitary distant skeletal muscle metastasis of esophageal adenocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2005;30:335-337.
 156. Chang WC, Tzao C, Shen DH, Cheng CY, Yu CP, Hsu HH. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the esophagus detected by positron emission tomography/computed tomography. *Dig Dis Sci* 2005;50:1315-1318.
 157. Kimura H, Kato H, Sohda M, Nakajima M, Fukai Y, Miyazaki T, et al. Flat-type primary malignant melanoma of the esophagus treated by EMR: Case report. *Gastrointest Endosc* 2005;61:787-789.
 158. Basu S, Nair N. (18)FDG PET in primary oat cell carcinoma of the esophagus. *Indian J Cancer* 2005;42:60-62.
 159. Menzel C, Kneist W, Junginger T, Grunwald F. [Barrett-adenocarcinoma of the esophagus: false negative finding in a surgeon using FDG-PET]. *Nuklearmedizin* 2002;41:N65-N67.
 160. Schefter TE, Patel M, McCarter M, Kane M, Russ PD, Nash SR, et al. Triple-modality therapy for a woman with locally advanced thoracic esophageal adenocarcinoma, part 1. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:775-4, 788.
 161. Liberale G, Van Laethem JL, Gay F, Goldman S, Nagy N, Coppens E, et al. The role of PET scan in the preoperative management of oesophageal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:942-947.
 162. Couper GW, Park KG. Detection of response to neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma by positron emission tomography (PET). *Ann Surg* 2003;237:289-290.
 163. Pramesh CS, Mistry RC. Role of PET scan in management of oesophageal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:449.
 164. Chin BB, Wahl RL. 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of gastrointestinal malignancies. *Gut* 2003;52 Suppl 4:iv23-iv29.
 165. Castillo E, Lawler LP. Diagnostic radiology and nuclear medicine. *J Surg Oncol* 2005;92:191-202.

166. Flamen P, Lerut T, Haustermans K, Van Cutsem E, Mortelmans L. Position of positron emission tomography and other imaging diagnostic modalities in esophageal cancer. *QJ Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:96-108.
167. Dehdashti F, Siegel BA. Neoplasms of the esophagus and stomach. *Semin Nucl Med* 2004;34:198-208.
168. Bourguet P. [Standards, Options and Recommendations for the use of PET-FDG in cancerology. Results in cancer of the upper aerodigestive tract]. *Bull Cancer* 2003;90 Spec No:S67-S79.
169. Bourguet P. [Standards, Options and Recommendations for the use of PET-FDG in cancerology. Results in digestive system neoplasms]. *Bull Cancer* 2003;90 Spec No:S56-S66.
170. Larson SM, Schoder H, Yeung H. Positron emission tomography/computerized tomography functional imaging of esophageal and colorectal cancer. *Cancer J* 2004;10: 243-250.
171. Von Rahden BH, Stein HJ. Staging and treatment of advanced esophageal cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:472-477.
172. Flamen P. Positron emission tomography in gastric and esophageal cancer. *Curr Opin Oncol* 2004;16:359-363.
173. Sherman CA, Turrisi AT, Wallace MB, Reed CE. Locally advanced esophageal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3:475-485.
174. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. PET in the assessment of therapy response in patients with carcinoma of the head and neck and of the esophagus. *J Nucl Med* 2004;45:56-68.
175. Lerut T, Flamen P. Role of FDG-PET scan in staging of cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *Minerva Chir* 2002;57:837-845.
176. Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. *Semin Oncol* 2004;31: 530-541.
177. Abdalla EK, Pisters PW. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004;31:513-529.
178. Reed CE, Eloubeidi MA. New techniques for staging esophageal cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82:697-710, v.
179. FDG positron emission tomography for evaluating esophageal cancer. *Tecnologica MAP Suppl* 2001;13-16.
180. Korst RJ, Altorki NK. Imaging for esophageal tumors. *Thorac Surg Clin* 2004;14:61-69.
181. Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, Pruim J, Sloof GW, Van Lanschot JJ, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3805-3812.
182. Swisher SG, Maish M, Erasmus JJ, Correa AM, Ajani JA, Bresalier R, et al. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1152-1160.
183. Imdahl A, Hentschel M, Kleimaier M, Hopt UT, Brink I. Impact of FDG-PET for staging of oesophageal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:283-288.
184. Junginger T, Kneist W, Schreckenberger M, Menzel C, Oberholzer K, Bartenstein P. [Positron emission tomography for the preoperative staging of esophageal carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:1935-1941.
185. Tamura K, Yoshikawa K, Tsujii H, Murata H. [Diagnosis of esophageal cancer using positron emission tomography]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2002;103:325-330.
186. Noboru O. [Current status of nuclear medicine. Clinical application of FDG-PET for cancer diagnosis. Esophageal cancer]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2002;62: 265-269.

187. Ishibashi Y, Ichiya T, Tsukidate N, Miyazaki H, Okushiba S, Ito T, et al. [A case of enhanced FDG uptake in esophageal GIST (gastrointestinal stromal tumor)]. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2004;101:762-766.
188. Schwacha H. [Barrett esophagus-esophageal carcinoma: diagnosis]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002;91:877-880.
189. Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, Krasna MJ, Hawes RH, Hoffman BJ, et al. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1026-1032.
190. Bombardieri E, Aliberti G, De Graaf C, Pauwels E, Crippa F. Positron emission tomography (PET) and other nuclear medicine modalities in staging gastrointestinal cancer. *Semin Surg Oncol* 2001;20:134-146.
191. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002;224:748-756.
192. Van Westreenen HL, Heeren PA, Jager PL, Van Dullemen HM, Groen H, Plukker JT. Pitfalls of positive findings in staging esophageal cancer with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1100-1105.
193. Kneist W, Schreckenberger M, Bartenstein P, Grunwald F, Oberholzer K, Junginger T. [Positron emission tomography for preoperative lymph node diagnosis in esophageal carcinoma]. *Chirurg* 2003;74:922-930.
194. Swisher SG, Erasmus J, Maish M, Correa AM, Macapinlac H, Ajani JA, et al. 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography imaging is predictive of pathologic response and survival after preoperative chemoradiation in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 2004;101:1776-1785.
195. Hong D, Lunagomez S, Kim EE, Lee JH, Bresalier RS, Swisher SG, et al. Value of baseline positron emission tomography for predicting overall survival in patient with nonmetastatic esophageal or gastroesophageal junction carcinoma. *Cancer* 2005;104:1620-1626.
196. Moureau-Zabotto L, Touboul E, Lerouge D, Deniaud-Alexandre E, Grahek D, Foulquier JN, et al. [Impact of computed tomography (CT) and 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma]. *Cancer Radiother* 2005;9:152-160.
197. Brink I, Hentschel M, Bley TA, Walch A, Mix M, Kleimaier M, et al. Effects of neoadjuvant radio-chemotherapy on 18F-FDG-PET in esophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:544-550.
198. Moureau-Zabotto L, Touboul E, Lerouge D, Deniaud-Alexandre E, Grahek D, Foulquier JN, et al. Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:340-345.
199. Song SY, Kim JH, Ryu JS, Lee GH, Kim SB, Park SI, et al. FDG-PET in the prediction of pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced, resectable esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1053-1059.
200. Konski A, Doss M, Milestone B, Haluszka O, Hanlon A, Freedman G, et al. The integration of 18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography and endoscopic ultrasound in the treatment-planning process for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1123-1128.
201. Downey RJ, Akhurst T, Ilson D, Ginsberg R, Bains MS, Gonen M, et al. Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003;21:428-432.

202. Wieder HA, Brucher BL, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Beer A, et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:900-908.
203. Van Westreenen HL, Heeren PA, Van Dullemen HM, Van der Jagt EJ, Jager PL, Groen H, et al. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations. *J Gastrointest Surg* 2005;9:54-61.
204. Van Westreenen HL, Westerterp M, Jager PL, Van Dullemen HM, Sloof GW, Comans EF, et al. Synchronous primary neoplasms detected on 18F-FDG PET in staging of patients with esophageal cancer. *J Nucl Med* 2005;46:1321-1325.
205. Arslan N, Miller TR, Dehdashti F, Battafarano RJ, Siegel BA. Evaluation of response to neoadjuvant therapy by quantitative 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose with positron emission tomography in patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol* 2002;4:301-310.
206. Kroep JR, Van Groeningen CJ, Cuesta MA, Craanen ME, Hoekstra OS, Comans EF, et al. Positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]-fluoro-D-glucose for response monitoring in locally advanced gastroesophageal cancer; a comparison of different analytical methods. *Mol Imaging Biol* 2003;5:337-346.
207. Nakamura R, Obara T, Katsuragawa S, Tamakawa Y, Koeda K, Ikeda K, et al. Failure in presumption of residual disease by quantification of FDG uptake in esophageal squamous cell carcinoma immediately after radiotherapy. *Radiat Med* 2002;20:181-186.
208. Vrieze O, Haustermans K, De Wever W, Lerut T, Van Cutsem E, Ectors N, et al. Is there a role for FGD-PET in radiotherapy planning in esophageal carcinoma? *Radiother Oncol* 2004;73:269-275.
209. Ott K, Weber WA, Fink U, Helmberger H, Becker K, Stein HJ, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in adenocarcinomas of the distal esophagus and cardia. *World J Surg* 2003;27:1035-1039.
210. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, Miyazaki T, Yoshikawa M, Masuda N, et al. Usefulness of positron emission tomography for assessing the response of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer. *Am J Surg* 2002;184:279-283.
211. Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, Cambier JP, Haustermans K, Bormans G, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2002;13:361-368.
212. Paul AK, Tatsumi M, Higuchi I, Fukunaga H, Yasuda T, Nishimura T. Gamma camera coincidence imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in the pretreatment evaluation of patients with oesophageal cancer. *Nucl Med Commun* 2003;24:963-970.
213. Kamel EM, Thumshirn M, Truninger K, Schiesser M, Fried M, Padberg B, et al. Significance of incidental 18F-FDG accumulations in the gastrointestinal tract in PET/CT: correlation with endoscopic and histopathologic results. *J Nucl Med* 2004;45:1804-1810.
214. Israel O, Yefremov N, Bar-Shalom R, Kagana O, Frenkel A, Keidar Z, et al. PET/CT detection of unexpected gastrointestinal foci of 18F-FDG uptake: incidence, localization patterns, and clinical significance. *J Nucl Med* 2005;46:758-762.
215. Kroep JR, Van Groeningen CJ, Cuesta MA, Craanen ME, Hoekstra OS, Comans EF, et al. Positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]-fluoro-D-glucose for response monitoring in locally advanced gastroesophageal cancer; a comparison of different analytical methods. *Mol Imaging Biol* 2003;5:337-346.
216. Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Ushijima Y, Nishimura T. FDG-PET in a case of multiple bone metastases of gastric cancer. *Ann Nucl Med* 2005;19:51-54.
217. Van Kouwen MC, Drenth JP, Oyen WJ, De Bruin JH, Ligtenberg MJ, Bonenkamp JJ, et al. [18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects gastric carcinoma in an early stage in an asymptomatic E-cadherin mutation carrier. *Clin Cancer Res* 2004;10:6456-6459.

218. Hoffmann M, Oberhuber G, Kletter K, Becherer A, Raderer M. Imaging of cutaneous recurrence of gastric cancer with F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2002;27:731-732.
219. Wilkinson MD, Fulham MJ. FDG PET imaging of metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Clin Nucl Med* 2003;28:780-781.
220. Domínguez Grande ML, Bueno JG, Fernández JP, Suárez AM, Zomeno M, Oromendia AO, et al. Detection of stomach peritoneal infiltration in colorectal cancer using PET-FDG. *Clin Nucl Med* 2005;30:122-123.
221. Buyyounouski MK, Klump WJ, Konski A, Wu H, Adler LP. FDG PET imaging of signet-ring cell adenocarcinoma of the stomach. *Clin Nucl Med* 2005;30:118-119.
222. Ak I, Gulbas Z. Intense F-18 FDG accumulation in stomach in a patient with Hodgkin lymphoma: *Helicobacter pylori* infection as a pitfall in oncologic diagnosis with F-18 FDG PET imaging. *Clin Nucl Med* 2005;30:41.
223. Czekalla R, Fuchs M, Stolzle A, Nerlich A, Poremba C, Schaefer KL, et al. Peripheral primitive neuroectodermal tumor of the stomach in a 14-year-old boy: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1391-1400.
224. Kamimura H, Mochiki E, Kamiyama Y, Aihara R, Kimura H, Kuwano H. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach: report of a case. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1297-1300.
225. Loughrey MB, Mitchell C, Mann GB, Michael M, Waring PM. Gastrointestinal stromal tumour treated with neoadjuvant imatinib. *J Clin Pathol* 2005;58:779-781.
226. Demura Y, Mizuno S, Wakabayashi M, Totani Y, Okamura S, Ameshima S, et al. [A case of radiologically negative small-cell lung carcinoma successfully detected early by whole-body FDG-PET]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2001;39:45-49.
227. Bourguet P. [Standards, Options and Recommendations for the use of PET-FDG in cancerology. Results in digestive system neoplasms]. *Bull Cancer* 2003;90 Spec No: S56-S66.
228. Gretschel S, Moesta KT, Hunerbein M, Lange T, Gebauer B, Stroszczinski C, et al. New concepts of staging in gastrointestinal tumors as a basis of diagnosis and multimodal therapy. *Onkologie* 2004;27:23-30.
229. Montravers F, Kerrou K, Grahek D, Zerbib E, Mabilille L, Younsi N, et al. [Value of [18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography in digestive cancerology]. *Presse Med* 2002;31:1560-1568.
230. Abdalla EK, Pisters PW. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004;31:513-529.
231. Tian J, Chen L, Wei B, Shao M, Ding Y, Yin D, et al. The value of vesicant 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET) in gastric malignancies. *Nucl Med Commun* 2004;25:825-831.
232. Goldstein D, Tan BS, Rossleigh M, Haindl W, Walker B, Dixon J. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of F-FDG gamma camera-based coincidence positron emission tomography with CT for the assessment of treatment response —an AGITG study. *Oncology* 2005;69:326-332.
233. Takei M. [Evaluation of the capacity to detect F-18-FDG-PET in stomach cancer]. *Hokkaido Igaku Zasshi* 2005;80:307-314.
234. Kato H, Sohda M, Kuwano H. [Diagnosis of gastrointestinal tract malignancies using positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG)]. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2004;101:1292-1301.
235. Kotake M, Murakami N, Kinoshita S, Ishiguro K, Koizumi H, Bandou H, et al. [A case of focal fatty liver occurring after gastrectomy with difficulty in distinction from metastatic liver cancer]. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2005;102:1529-1533.

236. Hersh MR, Choi J, Garrett C, Clark R. Imaging gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005;12:111-115.
237. Kumar R, Xiu Y, Potenta S, Mavi A, Zhuang H, Yu JQ, et al. 18F-FDG PET for evaluation of the treatment response in patients with gastrointestinal tract lymphomas. *J Nucl Med* 2004;45:1796-1803.
238. Takamori H, Kanemitsu K, Tsuji T, Kusano S, Chikamoto A, Okuma T, et al. Metastatic gastric tumor secondary to pancreatic adenocarcinoma. *J Gastroenterol* 2005;40:209-212.
239. Kasperk RK, Riesener KP, Wilms K, Schumpelick V. Limited value of positron emission tomography in treatment of pancreatic cancer: surgeon's view. *World J Surg* 2001;25:1134-1139.
240. Schwarz M, Pauls S, Sokiranski R, Brambs HJ, Glasbrenner B, Adler G, et al. Is a preoperative multidagnostic approach to predict surgical resectability of periampullary tumors still effective? *Am J Surg* 2001;182:243-249.
241. Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Liessi G, Ferlin G, Pedrazzoli S. Value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg* 2001;234:675-680.
242. Koyama K, Okamura T, Kawabe J, Nakata B, Chung KH, Ochi H, et al. Diagnostic usefulness of FDG PET for pancreatic mass lesions. *Ann Nucl Med* 2001;15:217-224.
243. Jadvar H, Fischman AJ. Evaluation of pancreatic carcinoma with FDG PET. *Abdom Imaging* 2001;26:254-259.
244. Papos M, Takacs T, Tron L, Farkas G, Ambrus E, Szakall S, et al. The possible role of F-18 FDG positron emission tomography in the differential diagnosis of focal pancreatic lesions. *Clin Nucl Med* 2002;27:197-201.
245. Valinas R, Barrier A, Montravers F, Houry S, Talbot JN, Huguier M. [18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for characterization and initial staging of pancreatic tumors]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:888-892.
246. Lemke AJ, Niehues SM, Hosten N, Amthauer H, Boehmig M, Stroszczynski C, et al. Retrospective digital image fusion of multidetector CT and 18F-FDG PET: clinical value in pancreatic lesions —a prospective study with 104 patients. *J Nucl Med* 2004;45:1279-1286.
247. Rasmussen I, Sorensen J, Langstrom B, Haglund U. Is positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-acetate valuable in diagnosing indeterminate pancreatic masses? *Scand J Surg* 2004;93:191-197.
248. Borbath I, Van Beers BE, Lonnew M, Schoonbroodt D, Geubel A, Gigot JF, et al. Preoperative assessment of pancreatic tumors using magnetic resonance imaging, endoscopic ultrasonography, positron emission tomography and laparoscopy. *Pancreatology* 2005;5:553-561.
249. Kula Z, Szefer J, Pietrzak T, Zuchora Z. An attempt at assessing the efficacy of combined positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) imaging in the diagnosis of pancreatic carcinoma - Own experiences. *Nowotwory* 2005;55:373-379.
250. Lytras D, Connor S, Bosonnet L, Jayan R, Evans J, Hughes M, et al. Positron emission tomography does not add to computed tomography for the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Surg* 2005;22:55-61.
251. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Monden T, Sasakawa Y, Tsutsui K, Wakabayashi H, et al. Evaluation of delayed additional FDG PET imaging in patients with pancreatic tumour. *Nucl Med Commun* 2005;26:895-901.
252. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, Monden T, Sasakawa Y, Tsutsui K, et al. Contribution of whole body FDG-PET to the detection of distant metastasis in pancreatic cancer. *Ann Nucl Med* 2005;19:491-497.

253. Ruf J, López HE, Oettle H, Plotkin M, Pelzer U, Stroszczyński C, et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: comparison of FDG-PET with CT/MRI. *Pancreatol* 2005;5:266-272.
254. Sperti C, Pasquali C, Decet G, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. F-18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in differentiating malignant from benign pancreatic cysts: a prospective study. *J Gastrointest Surg* 2005;9:22-28.
255. Van Kouwen MC, Jansen JB, Van Goor H, De Castro S, Oyen WJ, Drenth JP. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:399-404.
256. Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S, et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000;77:454-459.
257. Kubik-Huch RA, Dorffler W, Von Schulthess GK, Marincek B, Kochli OR, Seifert B, et al. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2000;10:761-767.
258. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Mamede M, Togashi K, Higuchi T, et al. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1449-1454.
259. Rieber A, Nussle K, Stohr I, Grab D, Fenchel S, Kreienberg R, et al. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:123-129.
260. Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, Abdul-Karim FW. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2001;82:17-21.
261. Zimny M, Siggelkow W, Schroder W, Nowak B, Biemann S, Rath W, et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:310-315.
262. Chang WC, Hung YC, Kao CH, Yen RF, Shen YY, Lin CC. Usefulness of whole body positron emission tomography (PET) with 18F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) to detect recurrent ovarian cancer based on asymptotically elevated serum levels of tumor marker. *Neoplasma* 2002;49:329-333.
263. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, et al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:797-803.
264. Cho SM, Ha HK, Byun JY, Lee JM, Kim CJ, Nam-Koong SE, et al. Usefulness of FDG PET for assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:391-395.
265. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R, et al. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002;223:780-788.
266. García-Velloso MJ, López G, Galán MJ, Meirino R, Martí JM, Boan J, et al. [Clinical value of positron emission tomography with F-18-FDG in the follow up of patients with cancer of the ovary]. *An Sist Sanit Navar* 2002;25:21-29.
267. Picchio M, Sironi S, Messa C, Mangili G, Landoni C, Gianolli L, et al. Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [(18)F]FDG-PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment. *Q J Nucl Med* 2003;47:77-84.
268. Drieskens O, Stroobants S, Gysen M, Vandenbosch G, Mortelmans L, Vergote I. Positron emission tomography with FDG in the detection of peritoneal and retroperitoneal metastases of ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2003;55:130-134.

269. Bristow RE, Del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK, et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003;90:519-528.
270. García Velloso MJ, Boan García JF, Villar Luque LM, Aramendia Beitia JM, López GG, Richter Echeverría JA. [F-18-FDG positron emission tomography in the diagnosis of ovarian recurrence. Comparison with CT scan and CA 125]. *Rev Esp Med Nucl* 2003;22: 217-223.
271. Sarandi F, Albqrini JL, Pichon MF, Corone C, Goupil A, Pecking AP. Positron Emission Tomography/Computed Tomography using FDG in ovarian carcinoma recurrence. *Medecine Nucleaire* 2004;28:139-145.
272. Kim S, Chung JK, Kang SB, Kim MH, Jeong JM, Lee DS, et al. [18F]FDG PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:196-201.
273. Sironi S, Messa C, Mangili G, Zangheri B, Aletti G, Garavaglia E, et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004;233:433-440.
274. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:227-233.
275. Pannu HK, Cohade C, Bristow RE, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT detection of abdominal recurrence of ovarian cancer: radiologic-surgical correlation. *Abdom Imaging* 2004;29: 398-403.
276. Takekuma M, Maeda M, Ozawa T, Yasumi K, Torizuka T. Positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2005;10:177-181.
277. Ruiz-Hernández G, Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, Lapena L, Jiménez-Vicioso A, Pérez-Castejón MJ, et al. [Impact of positron emission tomography with FDG-PET in treatment of patients with suspected recurrent ovarian cancer]. *Rev Esp Med Nucl* 2005;24:113-126.
278. Bristow RE, Giuntoli RL, Pannu HK, Schulick RD, Fishman EK, Wahl RL. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005;99:294-300.
279. Hauth EA, Antoch G, Statta J, Kuehl H, Veit P, Bockisch A, et al. Evaluation of integrated whole-body PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol* 2005;56: 263-268.
280. Nanni C, Rubello D, Farsad M, De Iaco P, Sansovini M, Erba P, et al. (18)F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:792-797.
281. Brucher BL, Weber W, Bauer M, Fink U, Avril N, Stein HJ, Werner M, Zimmerman F, Siewert JR, Schwaiger M. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* 2001;233:300-309.
282. Himeno S, Yasuda S, Shimada H, Tajima T, Makuuchi H. Evaluation of esophageal cancer by positron emission tomography. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:340-346.
283. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, Miyazaki T, Yoshikawa M, Ojima H, et al. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 2002;94:921-928.
284. Kim K, Park SJ, Kim BT, Lee KS, Shim YM. Evaluation of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the esophagus with positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 2001;71:290-294.
285. Wren SM, Stijns P, Srinivas S. Positron emission tomography in the initial staging of esophageal cancer. *Arch Surg* 2002;137:1001-1006.

286. Räsänen JV, Sihvo EI, Knuuti MJ, Minn HR, Luostarinen ME, Laippala P, et al. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2003;10:954-960.
287. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, Fukuchi M, Manda R, Kuwano H. Value of positron emission tomography in the diagnosis of recurrent oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2004;91:1004-1009.
288. Sihvo EI, Rasanen JV, Knuuti MJ, Minn HR, Luostarinen ME, Viljanen T, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction: positron emission tomography improves staging and prediction of survival in distant but not in locoregional disease. *J Gastrointest Surg* 2004;8:988-996.
289. Zacharias T, Barrier A, Montravers F, Houry S, Lacaine F, Huguier M. Cardio-esophageal cancer. Is 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography worthwhile? *Hepato-gastroenterology* 2004;51:741-743.
290. Kneist W, Schreckenberger M, Bartenstein P, Menzel C, Oberholzer K, Junginger T. Prospective evaluation of positron emission tomography in the preoperative staging of esophageal carcinoma. *Arch Surg* 2004;139:1043-1049.
291. Heeren PA, Jager PL, Bongaerts F, Van Dullemen H, Sluiter W, Plukker JT. Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004;45:980-987.
292. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, Takita J, Kimura H, Faried A, et al. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer* 2005;103:148-156.
293. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA, Eloubeidi MA. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1232-1241.
294. Bar-Shalom R, Guralnik L, Tsalic M, Leiderman M, Frenkel A, Gaitini D, et al. The additional value of PET/CT over PET in FDG imaging of oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:918-924.
295. Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003;21:4604-4610.
296. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, Saginoya T, Yamazaki T, Ido T, et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003;44:690-699.
297. Jadvar H, Tatlidil R, García AA, Conti PS. Evaluation of recurrent gastric malignancy with [F-18]-FDG positron emission tomography. *Clin Radiol* 2003;58:215-221.
298. Mochiki E, Kuwano H, Katoh H, Asao T, Oriuchi N, Endo K. Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer. *World J Surg* 2004;28:247-253.
299. Yun M, Choi HS, Yoo E, Bong JK, Ryu YH, Lee JD. The role of gastric distention in differentiating recurrent tumor from physiologic uptake in the remnant stomach on 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46:953-957.
300. Yun M, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, Cheong JH, Bong JK, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005;46:1582-1588.
301. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005;103:2383-2390.

302. Matchar DB, Kulasingam SL, Havrilesky L, Mann LO, Myers ER, McCrory DC, et al. Positron Emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular). Agency for Healthcare Research and Quality 2004.
303. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. Radiology 2002;224:748-756.
304. The Cochrane Methods Working Group on Systematic Reviews of Screening and Diagnostic Tests: Recommended Methods. [Acceso, mayo de 2001] Disponible en: <http://www.cochrane.org>.
305. Flynn K, Anderson D. Positron Emission Tomography. Boston: Management Decision and Research Center, Department of Veterans Affairs, 1996.
306. Datos aportados por el Grupo PET Recoletas. Comunicación personal. Madrid, 2006.

Bibliografía utilizada en el estudio estadístico

1. Bioestadística para las Ciencias de la Salud, 2.^a edición. Antonio Martín Andrés, Juan de Dios Luna del Castillo, Ediciones Norma S.A., Madrid, 1989. ISBN: 84-7487-045-3.
2. Guallar E. Metaanálisis: Métodos estadísticos. Departamento de Epidemiología y Bioestadística. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
3. Delgado Rodríguez M, Sillero Arenas M y Gálvez Vargas R. Metaanálisis en epidemiología (primera parte). Gac Sanit 1991;5(27):265-272.
4. Delgado Rodríguez M, Sillero Arenas M y Gálvez Vargas R. Metaanálisis en epidemiología (segunda parte). Gac Sanit 1992;8(28):30-39.
5. Guallar E y cols. Metaanálisis: su importancia en la toma de decisiones clínicas en cardiología. Rev Esp Cardiol 1994;47:509-517.
6. Pozo F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (I). Med Clin (Barc) 1998;90:779-785.
7. Mijnhout GS, Hoekstra OS, Van Tulder MW, Teule GJJ, Devillé WLJ. Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Melanoma Patients. Cancer 2001;91(8):1530-1542.
8. Louis TA y cols. Findings for public health from metaanalyses. Ann Rev Publ Health 1985;6:120.
9. Mashel Patel y cols. Int J Epidemiol 1989;18(4):900-906.
10. Henry S. Sacks y cols. Metaanalyses of RCT. NEJM 1987;19:450-455.
11. Flynn K, Adams E, Anderson D. Positron Emission Tomography: Descriptive Analysis of Experience with PET in VA, Systematic Reviews: FDG-PET as a Diagnostic Test for Cancer and Alzheimer's Disease. Management Decision and Research Center. Health Services Research and Development Service. Office of Research and Development. Department of Veterans Affairs. MDRC Technology Assessment Program-PET Report. October 1996.
12. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Medical Decision Making 1991;11:88-94.
13. Thornbury JR, Kido DK, Mushlin AI, Phelps CE, Mooney C, Fryback DG. Increasing the scientific quality of clinical efficacy studies of magnetic resonance imaging. Investigative Radiology 1991;26:829-835.
14. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL, for the evidence based medicine working group. User's guide to the medical literature. III: How to use an article about a diagnostic test. A: are the results of the study valid?, B: what were the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994;271:3893-3901 y 7037-707.
15. Haynes RB, Sackett D. (Editors). Purpose and Procedure. Evidence Based Medicine Nov/Dec 1995;1:2.

16. Kent DL, Larson EB. Disease, Level of Impact, and Quality of Research Methods: Three Dimensions of Clinical Efficacy Assessment Applied to Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol* 1992; 27:24554.
17. Kent DL, Haynor DR, Longstreth WT, Larson EB. The Clinical Efficacy of Magnetic Resonance Imaging in Neuroimaging. *Ann Intern Med* 1994;120:856871.
18. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J* 1979;121:1193-1254.
19. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995;105:740743.
20. Midgette AS, Stukel TA, Littenberg B. A meta-analytic method for summarizing diagnostic test performances: receiver-operating-characteristic-summary point estimates. *Med Decis Making* 1993;13:253-257.
21. Conover WJ. Practical nonparametric statistics. In: Jonh Wiley & Sons, ed. New York: 1971:99-104.
22. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993;12:1293-1316.
23. Irwig L, Macaskill P, Glasziou P, Fahey M. Meta-analytic methods for diagnostic test accuracy. *J Clin Epidemiol* 1995;48:119-130.
24. Brismar J. Understanding receiver-operating-characteristic curves: a graphic approach. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:1119-1121.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992;7:145-153.
26. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;39:561-577.

Anexo I. Estrategias de búsqueda

PUBMED: LIMITS: PUBLICATION DATE FROM 2001/01/01, HUMANS

1. «POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY»[MESH] = **2.596 REFS**
2. «TOMOGRAPHY, EMISSION-COMPUTED»[MESH] = **39.269 REFS**
3. FDG OR FDG-F18 OR 18F-DG OR 18FDG OR FDG-GLUCOSE OR FLUORODEOXYGLUCOSE OR FLUORO-D-GLUCOSE OR FLUORO-DEOXY-D-GLUCOSE OR FLUORO-DEOXY-GLUCOSE OR FLUORO-DEOXYGLUCOSE OR 18F-DEOXY-D-GLUCOSE OR 18F-DEOXYFLUOROGLUCOSE OR 18F-DEOXYGLUCOSE OR FDG-PET OR 18FDG-PET OR 18F-DG-PET OR FDG-IMAGING OR 18FDG-HYPERMETABOLISM OR 18FDG-HYPOMETABOLISM OR 18FDG-UPTAKE OR 18FDG-PET-EXAMINATION OR 18FDG-POSITRON OR 18FDG-POSITRON-EMISSION OR 18FDG-BASED = **8.753 REFS**
4. (PET?CT) OR (PET NEXT CT) OR (POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY/COMPUTED TOMOGRAPHY) OR (POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY-COMPUTED TOMOGRAPHY) = **3.219 REFS**
5. «PANCREATIC NEOPLASMS»[MESH] OR (PANCREATIC* AND (TUMOR* OR CARCINOMA* OR CANCER)) = **48.555 REFS**
6. «ESOPHAGEAL NEOPLASMS»[MESH] OR (ESOPHAG* AND (TUMOR* OR CARCINOMA* OR CANCER)) = **36.240 REFS**
7. «OVARIAN NEOPLASMS»[MESH] OR (OVAR* AND (TUMOR* OR CARCINOMA* OR CANCER)) = **72.291 REFS**
8. «STOMACH NEOPLASMS»[MESH] OR ((STOMACH* OR GASTRIC*) AND (TUMOR* OR CARCINOMA* OR CANCER)) = **75.142 REFS**
9. ((#1 OR #2) AND #3) OR #4 = **8.983 REFS**
10. #9 AND #5 [Limits: Publication Date from 2001/01/01, Humans] = **101 REFS**
11. #9 AND #6 [Limits: Publication Date from 2001/01/01, Humans] = **143 REFS**
12. #9 AND #7 [Limits: Publication Date from 2001/01/01, Humans] = **82 REFS**
13. #9 AND #8 [Limits: Publication Date from 2001/01/01, Humans] = **66 REFS**

EMBASE

1. «POSITRON-EMISSION-TOMOGRAPHY»[DE] = **23.104 REFS**
2. PET ADJ CT = **725 REFS**
3. PET ADJ TC = **6 REFS**
4. POSITRON ADJ EMISSION ADJ TOMOGRAPHY ADJ COMPUTED ADJ TOMOGRAPHY = **116 REFS**
5. PET ADJ COMPUTED ADJ TOMOGRAPHY = **108 REFS**
6. «FLUORODEOXYGLUCOSE-F-18»[DE] = **6.605 REFS**
7. (#1 OR #2 OR #3 OR #4# OR #5) AND #6 = **5.811 REFS**
8. «PANCREAS-CANCER»[DE] = **13.372 REFS**
9. «ESOPHAGUS-CANCER»[DE] = **12.055 REFS**
10. «STOMACH-CANCER»[DE] = **20.926 REFS**
11. «OVARY-CANCER»[DE] = **22.045 REFS**
12. #7 AND #8 [Limits: Publication Date from 2001; LANGUAGE = EN, GE, FR,SP,IT] = **71 REFS**
13. #7 AND #9 [Limits: Publication Date from 2001; LANGUAGE = EN, GE, FR,SP,IT] = **111 REFS**
14. #7 AND #10 [Limits: Publication Date from 2001; LANGUAGE = EN, GE, FR,SP,IT] = **40 REFS**
15. #7 AND #11 [Limits: Publication Date from 2001; LANGUAGE = EN, GE, FR,SP,IT] = **69 REFS**

Anexo II. Análisis cualitativo. Calidad metodológica

Tabla utilizada para el análisis cualitativo.

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	Número de sujetos: A/casos B/controles	Tipo de estudio	Indica- ciones contem- pladas	¿Se ha realizado PET o PET-TC?	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET y su resultado	¿Cuál ha sido la prueba de referencia?	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conoci- miento de los estándares estadísticos	Interpretación de los están- dares diag- nósticos sin conocimiento del resultado de la prueba

Anexo III. Hoja de extracción de datos

Modelo de hoja de extracción de datos para cada artículo seleccionado. En la página web de la AETS (www.isciii.es/aets) están disponibles las hojas de extracción de datos de cada artículo incluido en esta revisión sistemática.

INFORMACIÓN GENERAL
Fecha de la extracción de datos
Rasgos identificadores del estudio
<ul style="list-style-type: none">• Autor• Título del artículo• Fuente (por ejemplo: Revista, Conferencia) Año/Volumen/Páginas/País• Afiliaciones Institucionales (del Primer Autor) y/o dirección de contacto
Identificación del Revisor
Notas
INFORMACIÓN ESPECÍFICA
Características del estudio
Verificación de la elegibilidad del estudio
<ul style="list-style-type: none">• Población correcta• Pruebas• Resultados• Diseño del estudio

Características de la población y de la situación sanitaria

1. Población diana (describirla)
2. Criterios de inclusión
3. Criterios de exclusión
4. Procedimientos utilizados para el reclutamiento (Consecutivos/Arbitrarios/No especificados/Otros)
5. Características de los participantes
6. Número de participantes en cada situación clínica

Calidad metodológica del estudio

1. Diseño del estudio (Cohorte/Transversal/Casos y controles/Otros)
2. Datos recogidos (Prospectivos/Retrospectivos/No especificados/Otros)
3. Evaluación de la calidad

Intervenciones

1. Descripciones de las pruebas (Adecuada/Inadecuada)
Situación
Fabricante

Cronograma

Niveles de anormalidad del test

casos con test positivo (n = ...)

casos con test negativo (n = ...)

2. Descripción de la prueba de referencia (Adecuada/Inadecuada)

Situación

Fabricante

Cronograma

Niveles de anormalidad del test

casos con test positivo (n = ...)

casos con test negativo (n = ...)

Verificación parcial (SÍ/NO; si es SÍ dar el porcentaje...)

Verificación diferencial (SÍ/NO; si es SÍ dar el porcentaje más abajo)

Verificación de la prueba con casos positivos n = ...%

Verificación de la prueba con casos negativos n = ...%

3. Cegamiento de los resultados del test (SÍ/NO/No especificado)

Resultados, Medidas de resultados

1. Complicaciones de la prueba

2. Tasa de fallos del test (la prueba no pudo ser llevada a cabo)

3. Aceptabilidad del paciente

DATOS

1. Número de pacientes reclutados:

A: población original n =

B: exclusiones antes del enrolamiento n =

(razones; por ejemplo: características de la población)

C: reclutados actualmente (A-B) n =

D: exclusiones post-enrolamiento n =

(razones; por ejemplo: faltan datos, etc.)

E: datos analizables (C-D) n =

2. Porcentaje de los que completaron el seguimiento (SE)

(SE% = $E/C \times 100\%$ = ...%)

Resultados

1. Tabla de contingencia de 2X2

TEST	Prueba de referencia		
	Cáncer presente	Cáncer no presente	Total
Positivo			
Negativo			
Total			

NOTAS.

Anexo IV. Análisis estadístico de los datos del Uso Tutelado de PET

Las muestras obtenidas sobre la realización de la PET, la prueba de referencia y los medios diagnósticos convencionales (MDC) en los enfermos eran binomiales.

Test de rachas

1. En primer lugar se procedió a realizar una prueba de aleatoriedad aplicada a las muestras binomiales, es decir, para variables dicotómicas.

Aunque estábamos *a priori* seguros de que las muestras eran aleatorias por la forma en que fueron obtenidas (al azar, de diversos hospitales de diversas localidades, sin ningún tipo de secuencia temporal o espacial), se sometieron a tests de aleatoriedad para confirmar esta hipótesis.

Se tomó una muestra aleatoria de 30 enfermos y analizamos el comportamiento de la PET en dichos enfermos. Utilizando la prueba de rachas¹, se contrastó $H^0 \equiv$ «la muestra es aleatoria» contra $H1 \equiv$ «la muestra no es aleatoria». El test nos hace estar seguros de que la posibilidad de que el valor que tome el elemento número i de la muestra condicione el valor del elemento $i+1$ no se da; con ello tenemos la seguridad de que la varianza de la suma de las muestras es la suma de las varianzas de cada muestra que es la base de la inferencia estadística. Se le asignó una letra a cada resultado: A para el resultado negativo y B para el positivo. Si la muestra fuera aleatoria, las letras deberían estar entremezcladas al azar, tendiendo a aparecer juntas las letras de igual tipo si «un éxito tiende a estar seguido de un éxito» y «un fracaso tiende a estar seguido de un fracaso», y separadas en caso contrario. El estadístico de contraste es el número de secuencias de letras de igual tipo o racha, es decir, el número de rachas R_{exp} de la secuencia de letras obtenidas.

Las fórmulas aplicables son: $E(R) = 2N_1N_2/(N_1+N_2) + 1$, $V(R) = 2N_1N_2(2N_1N_2 - N_1N_2)/(N_1+N_2)^2(N_1+N_2-1)$ y $t_{exp} = [|R_{exp} - E(R)| - 0,5]/(V(R))^{1/2}$. En nuestro caso, **para la PET**, obtuvimos 12 letras B y 18 A, con un número de rachas de $R_{exp} = 13$, la media fue $E(R) = 15,4$ y la varianza $V(R) = 6,65$ con una $t_{exp} = [|13-15,4| - 0,5]/(6,65)^{1/2} = 0,74$, en la tabla de la distribución normal resulta no significativo con $0,46 < P < 0,45$, por lo que se concluye H^0 o bien que la muestra es aleatoria. Igualmente se realizó la misma prueba **para el caso de la muestra referente a la Prueba de Referencia**, obteniendo una R_{exp} de 19, con t_{exp} de 1,202, resultando $0,23 < P < 0,22$, es decir, no significativo, siendo aleatoria la muestra. Por último, **para el caso de la muestra procedente de los MDC** se obtuvo $R_{exp} = 13$ con $t_{exp} = 0,74$, también no significativa con $0,46 < P < 0,45$.

2. Se procedió a comprobar que las binomiales se aproximan a una distribución normal.

Debido a los números altos de casos que teníamos de enfermos con resultados PET y con el formulario 3 cumplimentado ($n = 673$), también estábamos seguros de que la binomial se aproximaba a una normal; aun así, procedimos a comprobar que se daban las condiciones de aproximación a la normal.

a. Según (1), las condiciones de aproximación a la normal son que p y q sean mayores que 0,05 y que np y nq sean mayores que 5. En nuestro caso, para la PET, con $n = 673$, obtuvimos $p = 0,56 > 0,05$ y $q = 0,44 > 0,05$; np fue de $376,88 > 5$ y nq fue de $296,12 > 5$, por lo que quedó demostrada la idoneidad de la aproximación a la normal.

b. Para los MDC, con $n = 310$, los datos respectivos son: $p = 0,35 > 0,05$; $q = 0,65 > 0,05$; $np = 108,5 > 5$, y $nq = 201,5 > 5$.

c. Para la Prueba de Referencia, con $n = 649$, los datos son: $p = 0,56 > 0,05$; $q = 0,44 > 0,05$; $np = 363,44 > 5$, y $nq = 285,56 > 5$.

En estos dos casos (b y c) también se aproxima la muestra a una normal.

Test para una proporción que se aproxima a la normal

3. Una vez comprobada la aleatoriedad y aproximación a la normal de las variables dicotómicas de las muestras de aplicación de la PET, MDC y Prueba de Referencia al diagnóstico de los pacientes, se procedió a realizar tests con una sola muestra.

a. El test de hipótesis para una proporción supone una variable aleatoria $x \rightarrow B(n; p)$, con p desconocido, de la que se ha tomado una observación que llamaremos x . El objetivo es contrastar $H^0 \equiv p = p^0$ contra una alternativa de una o dos colas, siendo p^0 un valor conocido y dado de antemano. El estadístico de contraste será x ó x/n , según interese en cada caso. Es decir, lo que se hace con esta prueba es determinar si la muestra es significativa (se aparta) o no respecto del valor teórico dado por las tablas. En el primer caso diremos que la muestra ha demostrado que la prueba diagnóstica da más resultados positivos (o negativos) de lo que sería esperable por el azar.

En nuestros casos la binomial se aproxima a la normal en las 3 muestras (PET, MDC y Prueba de Referencia), por lo que la variable aleatoria $B(n; p^0)$ se aproxima a una $N(np^0; (np^0q^0)^{1/2})$ ó $\hat{p} \rightarrow N(p^0; ((p^0q^0/n)^{1/2}))$. El test de $H^0 \equiv p = p^0$ se convierte en un test para $H^0 \equiv \mu = p^0$ y el test consiste en comparar la cantidad: $\text{texp} = [|\hat{p} - p^0| - 1/2n]/(p^0q^0/n)^{1/2}$ con una α de la distribución normal. Siendo $p^0 = x/n$ (la proporción en la muestra), con $q^0 = 1 - p^0$, y $1/2n$ es la c.p.c.* aconsejada. Para los cálculos es más cómoda esta otra expresión: $\text{texp} = [|x - np^0| - 0,5]/(np^0q^0)^{1/2}$.

Para la PET (con una muestra) ahora de $N = 1.085$, dividida en casos positivos: 642, y casos negativos: 443, obtuvimos: $p^0 = 0,5$; $q^0 = 0,5$; $x = 642$; $np^0 = 542,5$ y $\text{texp} = [|642 - 542,5| - 0,5]/(1.085 \times 0,5 \times 0,5)^{1/2} = 1,90$, que es significativa con $0,06 < P < 0,05$, por lo que la PET da más casos positivos de los que sería esperable por el azar.

b. **En el caso de los MDC** aplicados al paciente los resultados fueron: $N=310$, 110 casos positivos, 200 casos negativos, y $\text{texp} = [|110 - 310 \times 0,5| - 0,5]/(310 \times 0,5 \times 0,5)^{1/2} = 5,0568$, muy significativo con $P > 0,000$. Hay que tener en cuenta que no se tomaron en consideración los casos no concluyentes muy abundantes con esta prueba (ver más adelante).

c. **En el caso de la Prueba de Referencia**, $N=649$, 361 de ellos positivos y 288 negativos, con texp de $[|361 - 324,5| - 0,5]/(649 \times 0,5 \times 0,5)^{1/2} = 2,8257$, significativo con $0,002 < P < 0,01$, siendo por consiguiente el número de positivos superior al de negativos de forma significativa.

Como hemos visto, los MDC son muy significativos porque los casos negativos son el doble de los positivos, por lo que pensamos que muchos de ellos son falsos negativos, y, desde luego, estas pruebas convencionales diagnósticas no concuerdan ni con la Prueba de Referencia ni con la PET tampoco. La PET es significativa con mayor número de casos positivos y concuerda más con los datos obtenidos de la Prueba de Referencia, que también es significativa. PET positivos = 642, PET negativos = 443, para $N = 1.085$. Prueba de Referencia 361 positivos y 288 negativos, para $N = 649$. En tantos por ciento se ve mejor la aproximación o fuerte concordancia de ambas pruebas diagnósticas: PET positivos = 59%, Prueba de Referencia positivos = 56%.

4. Las muestras procedentes de la aplicación de la PET, MDC y Prueba de Referencia al diagnóstico de los pacientes se compararon entre sí.

En principio, la prueba de Student para muestras apareadas no se pudo realizar por tratarse de proporciones, lo cual no permitía emplear la fórmula *ad hoc*: $\text{texp} = |\hat{d}| : \text{sd}/(n)^{1/2}$.

Más adelante veremos cómo la realizamos dando valores numéricos a las variables dicotómicas (ver apartado 5, e y f).

Prueba de McNemar para muestras apareadas

a. Se realizó la prueba de McNemar para muestras apareadas comparando la **PET con la Prueba de Referencia**. La condición de validez es que $n_{12} + n_{21} > 10$, aquí $51 + 61 = 112 > 10$.

(*) c.p.c. = corrección por continuidad.

PET		+	-	Total
Prueba de Referencia	+	300 (n11)	51 (n12)	351
	-	61 (n21)	211 (n22)	272
Total		361	262	623

$T_{exp} = [|n_{12}-n_{21}| - 0,5] / (n_{12}+n_{21})^{1/2} = 0,898$, no significativa con $0,37 < P < 0,36$ con la α en la tabla de la distribución normal. Utilizando la fórmula: $p_1-p_2 \in 1/n\{(n_{12}-n_{21}) \pm \alpha ((n_{12}+n_{21}) - (n_{12}-n_{21})^2/n)^{1/2} \pm 0,5\}$, el IC al 95% fue de $p_1-p_2 \in (-5\%; 1,8\%)$.

b. Se realizó la prueba de McNemar para muestras apareadas comparando la **PET con los MDC**. La condición de validez es que $n_{12}+n_{21} > 10$, aquí $73+188 = 261 > 10$.

PET		+	-	Total
MDC	+	119 (n11)	73 (n12)	192
	-	188 (n21)	120 (n22)	308
Total		307	193	500

$T_{exp} = [|n_{12}-n_{21}| - 0,5] / (n_{12}+n_{21})^{1/2} = 7,0875$, muy significativo con $P < 0,000\ 0001$, con la α en la tabla de la distribución normal; el IC al 95% fue de $(-17\%; 16,5\%)$.

c. Se realizó la prueba de McNemar para muestras apareadas comparando los **MDC con la Prueba de Referencia**. La condición de validez es que $n_{12}+n_{21} > 10$, aquí $73+188 = 261 > 10$.

Prueba de Referencia		+	-	Total
MDC	+	70 (n11)	32 (n12)	102
	-	105 (n21)	68 (n22)	173
Total		175	100	275

$T_{exp} = [|n_{12}-n_{21}| - 0,5] / (n_{12}+n_{21})^{1/2} = 6.1941$, muy significativo con $P < 0,000\ 0001$, con la α en la tabla de la distribución normal. El IC al 95% fue de $(-35\%; 18\%)$.

La conclusión de estas tres pruebas es que la PET con la Prueba de Referencia no da una diferencia significativa, lo que era de esperar vistos los resultados de la prueba anterior (test de una proporción que se aproxima a la normal). Sin embargo, los MDC (Medios Diagnósticos Convencionales) sí dieron una alta significación cuando se compararon con la PET o la Prueba de Referencia, según era de esperar también por los resultados de la prueba anterior, ya que los resultados de los MDC, debido al alto número de falsos negativos, no concuerdan con la PET ni con la Prueba de Referencia, siendo, en cambio, estas dos últimas muy concordantes.

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

d. Utilizando el programa SPSS (versión 12) se realizó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, que es el que se utiliza para muestras apareadas, entre la **Prueba de Referencia y la PET**.

P. Referencia-PET	N	Rango promedio	Suma de rangos
Rangos negativos	51*	56,50	2881,50
Rangos positivos	61**	56,50	3446,50
Empates	510***		
Total	622		

* P. Referencia < PET, ** P. Referencia > PET, ***P. Referencia = PET.

Texp = -0,945 (basado en los rangos negativos) con una significación de $0,35 < P < 0,34$, por lo que la prueba resulta no significativa; con la $t\alpha$ en la tabla de la distribución normal, ya que cuando $n > 25$ se utiliza la aproximación normal con las siguientes fórmulas:

$E(R) = n(n+1)/4$; $V(R) = 2n(n+1)(2n+1) - \sum T_i^2/48$ (esta fórmula de la varianza es con empates, siendo $\sum T_i$ un número relacionado con los empates), $t_{exp} = [|R(+) - E(R)| - 0,5] / (V(R))^{1/2}$.

Por lo tanto, la prueba de Wilcoxon también nos da que no hay diferencias significativas entre la prueba PET y la Prueba de Referencia.

e. Utilizando el mismo programa se realizó la misma prueba entre la **PET y los MDC**:

Texp = -18,098 (basado en los rangos positivos) con una significación de $P < 0,000\ 0001$, por lo que la prueba resulta muy significativa; con la $t\alpha$ en la tabla de la distribución normal, ya que, como se dijo, cuando $n > 25$ se utiliza la aproximación normal.

PET-MDC	N	Rango promedio	Suma de rangos
Rangos negativos	499*	290,02	144722,00
Rangos positivos	60**	196,63	11798,00
Empates	192***		
Total	751		

* PET<MDC, ** PET>MDC, ***PET=MDC.

f. Utilizando el mismo programa se realizó la misma prueba entre la **Prueba de Referencia y los MDC**.

Texp = -18,574 (basado en los rangos positivos) con una significación de $P < 0,000\ 0001$, por lo que la prueba resulta muy significativa; con la $t\alpha$ en la tabla de la distribución normal.

P. Referencia-MDC	N	Rango promedio	Suma de rangos
Rangos negativos	481*	267,72	128.771,50
Rangos positivos	39**	171,50	6.688,50
Empates	163***		
Total	683		

* PR<MDC, ** PR>MDC, ***PR=MDC.

En estos dos últimos casos, como era de esperar, la prueba de Wilcoxon demuestra que hay diferencias significativas entre los MDC y la Prueba de Referencia, por una parte, y también con la PET, por otra. Habiendo sido, como se ha dicho, concordante o no significativa la PET con la Prueba de Referencia.

5. Se aplicó el test Chi cuadrado a las muestras de PET, MDC y PR (Prueba de Referencia).

Chi cuadrado

El test de independencia para variables cualitativas no se realizó ya que las muestras son apareadas y, por lo tanto, no son independientes.

a. Se realizó un test de homogeneidad de varias muestras cualitativas con las tres pruebas utilizando una tabla de $r \times s$. La hipótesis a contrastar es $H^0 \equiv$ «la proporción de resultados que caen en una determinada prueba es la misma para todas, y esto vale para todos los resultados».

Prueba diagnóstica	Resultado			
	+	-	No concluyente	Total
PET	455 (357,015)	324 (311,635)	46 (156,349)	825
MDC	133 (325,857)	225 (284,438)	395 (142,704)	753
PR	419 (324,127)	330 (282,927)	0 (141,946)	749
Total	1.007	879	441	2.327

Aquí las condiciones de validez son que ninguna E_i sea menor que 1 y no más del 20% de ellas sean inferiores o iguales a 5. Se dan las condiciones de validez. Las cifras entre paréntesis indican los valores teóricos o esperados. Se han hallado utilizando la fórmula $E_{ij} = F_i C_j / T$. El Chi cuadrado utilizando la fórmula $X^2_{exp} = \sum_i \sum_j O^2_{ij} / E_{ij} - T$, nos dio 1.855,4288 muy significativo para 4 grados de libertad $[(r-1)(s-1)]$, con $P < 0,001$ en la tabla del Chi cuadrado. Por ello las muestras no son homogéneas.

b. Realizando ahora el Chi cuadrado sin los MDC obtenemos:

Prueba diagnóstica	Resultado			
	+	-	No concluyente	Total
PET	455 (357,015)	324 (311,635)	46 (156,349)	825
PR	419 (324,127)	330 (282,927)	0 (141,946)	749
Total	874	654	46	1.574

$X^2 = 282,81$ también muy significativo para la tabla Chi cuadrado con g.l. = 2, con $P < 0,001$.

c. Por ello, también se realizó otro test de homogeneidad entre la **PET y la Prueba de Referencia** ahora utilizando tablas de 2X2 con el objeto de ver cuál era la causa de la alta significación.

Muestras	Clases		
	+	-	Total
PET	$x_1 = 455$ (O11)	$n_1 - x_1 = 324$ (O12)	$n_1 = 779$ (F1)
PR	$x_2 = 419$ (O21)	$n_2 - x_2 = 330$ (O22)	$n_2 = 749$ (F2)
Total	$a_1 = 874$ (C1)	$a_2 = 654$ (C2)	1.528 (T)

$X^2_{exp} = \{[|O_{11}O_{22} - O_{12}O_{21}| - T/4]^2 / F_1 F_2 C_1 C_2\} \cdot T$, que nos dio 0,0007 con g.l. de 1, que dio no significativo en la tabla del Chi cuadrado con $0,975 < P < 0,950$, también vimos la significación con la raíz cuadrada del resultado (ya que aquí $X^2_{exp} = t^2_{exp}$) que dio 0,0265, no significativo en la tabla de la distribución normal con $0,03 < P < 0,02$.

Se puede, entonces, atribuir la alta significación de los tests anteriores a los casos no concluyentes. Sin embargo, el X^2 bajó en el segundo test de 1.855 aproximadamente a 282 al eliminar los MDC. Hemos visto que estas pruebas diagnósticas convencionales no concordaban con la PET ni con la Prueba de Referencia. Por esto concluimos que los MDC no son homogéneos respecto a la PET ni a la Prueba de Referencia (ver apartado 5, f). En este apartado un X^2 realizado entre la PR y los MDC (en los que también se han eliminado las pruebas no concluyentes para evitar la falta de homogeneidad apreciada aquí) da muy significativo, demostrando su no homogeneidad.

d. Medidas de dependencia con datos cualitativos:

Coficiente ϕ = $(NX^2_{exp}/T)^{1/2} = 0,067$

Se comparó la PET con la Prueba de Referencia, dando los datos siguientes:

OR o producto cruzado (Odds Ratio) = 1,1060, con IC al 95% de 0,90-1,35.

LR positivo/negativo o cociente de probabilidad = 1,05 y 0,95, IC al 95% (0,95-1,16) y (0,86-1,05) respectivamente.

La fracción de los que tienen PET positivo es 1,1060 veces mayor que los que tienen la Prueba de Referencia positiva, prácticamente iguales por lo tanto.

Las cantidades obtenidas en Se, Sp y ED (exactitud diagnóstica), así como los valores predictivos positivos/negativos, son prácticamente iguales y rozan el 50%, lo cual es lógico ya que la Prueba de Referencia y la PET tienen *performances* similares. Por ello también la OR y la LR rozan el 1.

En este caso lo interesante es comparar la PET con los MDC. Para ello comparamos primero los MDC con la Prueba de Referencia y luego comparamos los resultados de las dos pruebas.

Con los MDC la Se fue sólo del 24%, con un valor predictivo positivo del 37,2% y una exactitud diagnóstica del 41,8%; la OR fue del 0,47 y la LR (+) del 0,59. Estos valores son francamente más bajos que los que se obtuvieron con la PET, indicando que los MDC tienen una *performance* inferior a la Prueba de Referencia y, por lo tanto, inferior a la PET.

Asignación de valores cuantitativos arbitrarios.

Prueba t de Student

e. Atribuyéndoles números a los resultados de las pruebas diagnósticas = x (uno para la prueba negativa, dos para la positiva y tres para la prueba no concluyente) se obtuvo la siguiente tabla rXs referente a la **comparación de la Prueba de Referencia con la PET**, a la que se le aplicó la prueba t de Student:

Muestras	Clases			
	– (vale 1)	+ (vale 2)	No concluyente (vale 3)	Totales
PR	330	419	0	749
PET	324	455	46	825

Se utilizaron las fórmulas siguientes: $\bar{x}_i = \sum f_{ix}/n$; $s_i^2 = 1/(n-1)\{\sum f_{ix}^2 - (\sum f_{ix})^2/n\}$; $t_{exp} = [|\bar{x}_1 - \bar{x}_2| - 1/4(1/n_1 + 1/n_2)] / (s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2)^{1/2}$.

$\sum f_{1x} = 1168$; $1168/749 = \bar{x}_1 = 1,56$; $\sum f_{1x}^2 = 2006$; $s_1^2 = 1/748\{2006 - 1168^2/749\} = 0,247$; $\sum f_{2x} = 1372$; $1372/825 = \bar{x}_2 = 1,66$; $\sum f_{2x}^2 = 2558$; $s_2^2 = 1/824\{2558 - 1372^2/825\} = 0,335$. $t_{exp} = [|\bar{x}_1 - \bar{x}_2| - 1/4(1/749 + 1/825)] / (0,247/749 + 0,335/825)^{1/2} = 3,66$; significativo con $0,0001 < P < 0,001$ en la tabla de la distribución normal.

f. Atribuyéndoles números a los resultados de las pruebas diagnósticas = x (uno para la prueba negativa, dos para la positiva y tres para la prueba no concluyente) se obtuvo la siguiente tabla rXs referente a la **Prueba de Referencia en comparación con los MDC**, a la que se le aplicó la t de Student:

Muestras	Clases			
	– (vale 1)	+ (vale 2)	No concluyente (vale 3)	Totales
PR	330	419	0	749
MDC	225	133	395	753

$\Sigma f_1x = 1168$; $1168/749 = \bar{x}_1 = 1,56$; $\Sigma f_1x^2 = 2006$; $s_1^2 = 1/748\{2006 - 1168^2/749\} = 0,247$; $\Sigma f_2x = 1676$; $1676/753 = \bar{x}_2 = 2,226$; $\Sigma f_2x^2 = 4312$; $s_2^2 = 1/752\{4312 - 1676^2/753\} = 0,773$. $t_{exp} = [|1,56 - 2,226| - 1/4(1/749 + 1/753)] / (0,247/749 + 0,773/753)^{1/2} = 18,066$; muy significativo con $P < 0,000\ 0001$ en la tabla de la distribución normal.

En estos casos la prueba t de Student ha dado significativa. En el primer caso (comparación de la PR con la PET) confirma lo que se obtuvo con el Chi cuadrado, donde también dio muy significativa (ver apartado 5, b). En el segundo caso la prueba es aún más significativa (comparación de la PR con los MDC). Ello se debe probablemente a la disparidad de los casos no concluyentes de la PET y de los MDC con la Prueba de Referencia. De todas formas, la alta significación del segundo test (PR vs MDC) también puede deberse al hecho de que los MDC son heterogéneos respecto a la PR, como se ve por el hecho de que es más significativo, como se ha dicho, el segundo test que el primero (PR vs PET). Para confirmarlo hagamos otro test Chi cuadrado.

Si ahora realizamos el X^2 para una tabla como la siguiente, igual a la anterior, en la que se han eliminado las pruebas no concluyentes, se obtiene:

Muestras	Clases		
	-	+	Total
PR	330 (O11)	419 (O12)	749
MDC	225 (O21)	133 (O22)	358
Total	555	552	1.107

$X^2_{exp} = \{ [|O_{11}O_{22} - O_{12}O_{21}| - T/4]^2 / F_1F_2C_1C_2 \} \cdot T$, que nos dio $\{ [|330 \cdot 133 - 419 \cdot 225| - 1.107/4]^2 : (749 \cdot 358 \cdot 555 \cdot 552) \} \cdot 1.107 = 33,84$ con g.l. de 1, que dio muy significativo en la tabla del Chi cuadrado con $P < 0,001$. Por lo tanto, la PR (Prueba de Referencia) y la de los MDC no son homogéneas, con mayor número de casos positivos a favor de la Prueba de Referencia: 419 frente a 133 de los MDC, diferencia de 286, y con mayor número de casos negativos a favor de la Prueba de Referencia: 330 frente a 225 de los MDC, diferencia de 105. En tantos por ciento la diferencia se aprecia mejor: **56% de casos positivos para la Prueba de Referencia frente a sólo un 18% para los MDC, y 44% de casos negativos para la Prueba de Referencia y 30% para los MDC. El resto son casos no concluyentes para los MDC: 52%.**

6. Se realizó un análisis de la varianza de dos vías a las muestras de PET, MDC y PR (Prueba de Referencia).

a. A continuación ponemos en forma de tabla los datos:

Prueba diagnóstica	Resultado			
	+	-	No concluyente	Total
PET	455	324	46	825
MDC	133	225	395	753
PR	419	330	0	749
Total	1.007	879	441	2.327

Como resulta que estos datos provienen de una binomial, resulta conveniente realizar una transformación de las variables aleatorias (1):

En primer lugar se convirtieron en tantos por uno y a esas variables aleatorias se les llamó x, así teníamos una xi para cada casilla. A continuación se terminó la transformación calculando $\arcsin (xi)^{1/2}$. En la tabla siguiente se dan los datos transformados (en grados) para calcular la anova de 2 vías:

Prueba diagnóstica (r = 3)	Resultado (t = 3)			
	+	-	No concluyente	Total
PET	47,96	38,81	13,66	100,43
MDC	24,85	33,14	46,41	104,4
PR	48,41	41,59	0	90,0
Total	121,22	113,54	60,07	294,83 = T

Esta transformación hace más concordantes las varianzas y tiende a anular las interacciones.

Las fórmulas son las siguientes:

$$R = T^2/r.t$$

$$\text{s.c. F} = (\Sigma F_i^2/t) - R$$

$$\text{s.c. C} = (\Sigma C_j^2/r) - R$$

$$\text{s.c. T} = (\Sigma X^2) - R$$

$$\text{s.c. D} = \text{s.c. T} - \text{s.c. F} - \text{s.c. C}$$

s.c. = suma de cuadrados, F = filas, C = columnas, T = total y D = dentro

Los cálculos son los siguientes:

1. $R = 294,83^2/9 = 9.658,30$
2. $\text{s.c. F} = 100,43^2 + \dots + 90,0^2/3 - 9.658,30 = 36,88$
3. $\text{s.c. C} = 121,22^2 + \dots + 60,07^2/3 - 9.658,30 = 739,71$
4. $\text{s.c. T} = 2.277,60$
5. $\text{s.c. D} = 2.277,60 - 36,88 - 739,71 = 1.501$

Ahora para los resultados finales construimos la siguiente tabla:

Fuente	g.l.	s.c.	m.c.	Fexp	Significación
Entre Pruebas	r-1 = 2	s.c.F = 36,88	sF ² = 18,44	Fexp = 0,049	10% < P
Entre Resultados	t-1 = 2	s.c.C = 739,71	sC ² = 369,855	Fexp = 0,99	10% < P
Dentro	(r-1)(t-1) = 4	s.c.D = 1.501	sD ² = 375,25	con g.l. de 2 y 4, en la tabla de Snedecor	
Total	r-t - 1 = 8				

g.l. = grados de libertad, s.c. = suma de cuadrados, m.c. = medias cuadradas, sF² = medias cuadradas de fila = s.c.F/r-1, sC² = medias cuadradas de columnas = s.c.C/t-1, sD² = varianza dentro = s.c. D/[(r-1)(t-1)]. Fexp entre pruebas = sF²/sD², Fexp entre resultados = sC²/sD².

Por lo tanto, no existe significación ni entre las pruebas ni entre los resultados. Ello se debe a que existe más variación entre las casillas que entre las filas o columnas.

Se realizó también otra anova de dos vías utilizando los datos originales sin transformar a efectos de comparación. Los resultados fueron:

Fuente	g.l.	s.c.	m.c.	Fexp	Significación
Entre Pruebas	r-1 = 2	s.c.F = 1.219,55	sF² = 609,775	Fexp = 0,015	10% < P
Entre Resultados	t-1 = 2	s.c.C = 58.731,55	sC² = 29.365,775	Fexp = 0,73	10% < P
Dentro	(r-1)(t-1) = 4	s.c.D = 161.307,12	sD² = 40.326,78	con g.l. de 2 y 4, en la tabla de Snedecor	
Total	r-t - 1 = 8				

$$R = 2.327^2/9 = 601.658,78$$

$$scF = 1.219,55$$

$$scC = 58.731,55$$

$$scT = 221.258,22$$

$$scD = 221.258,22 - 1.219,55 - 58.731,55 = 161.307,12$$

$$sF^2 = 1.219,55/2 = 609,775$$

$$sC^2 = 58.731,55/2 = 29.365,775$$

$$sD^2 = 161.307,12/4 = 40.326,78$$

Por lo tanto, al igual que anteriormente, da no significativa.

c. A continuación se efectuó el test de Cochran. Para ello construimos la siguiente tabla, asignando 1 al resultado positivo con la prueba diagnóstica y 0 al resultado negativo:

Resultado	Prueba diagnóstica = r = 3				Cuadrados de los totales de filas
	MDC	PET	PR	Total	
Caso n.º 1:	1	0	0	1	1
Caso n.º 2:	1	1	1	3	9
—	—	—	—	—	—
Caso n.º 310:	0	1	1	2	4
Total	192	115	110	417	879

$$Q = \{[(r)(\sum C_j^2 - T^2)]/(rT - \sum Fi^2)\} (r-1)$$

$Q = \{[(3) (192^2 + 115^2 + 110^2) - 417^2]/[(3)(417) - 879]\} (2) = 68,16$. Comparada con una Chi cuadrado con r-1 grados de libertad = 2, dio muy significativa: $0,001 < P$.

Por último, se realizó otro test de Cochran ahora sólo con las pruebas MDC & PET, en las que el valor positivo o negativo de la prueba diagnóstica se consideró como 1 y el valor no concluyente como 0, para lo cual se construyó la siguiente tabla:

Resultado	Prueba diagnóstica = r = 2			Cuadrados de los totales de filas
	MDC	PET	Total	
Caso n.º 1:	0	1	1	1
Caso n.º 2:	1	1	2	4
—	—	—	—	—
Caso n.º 684:	0	1	1	1
Total	326	651	977	1.597

$Q = \{[(2) (326^2 + 651^2) - 977^2]/[(2)(977) - 1.597]\} (1) = 295,87$. Comparada con una Chi cuadrado con r-1 grados de libertad = 1, dio muy significativa: $0,001 < P$.

d. En el caso de las comparaciones múltiples ($H_0 \equiv p_i = p_j$ vs $H_0 \equiv p_i \neq p_j$). Hemos efectuado una comparación entre la columna 1 y 2 del primer test de Cochran (MDC vs PET) con el resultado siguiente:

Se emplea la siguiente fórmula: $texp = |C_i - C_j|/(2/r(r-1) \{rT - \sum Fi^2\})^{1/2}$

$texp = |192-115|/(2/(3)(2) \{(3)(417) - 879\})^{1/2} = 6,91$ significativa para $0,01 < P$, en la tabla de la Distribución de Tukey que compara la texp con la α ($f = \text{infinito}$, $K = r = 3$), de dicha tabla.

Si ahora comparamos las columnas 2 y 3 (PET vs PR) los resultados son:

$t_{exp} = |115 - 110| / (2/(3)(2) \{(3)(417) - 879\})^{1/2} = 0,45$, no significativa para $P < 0,10$, en la tabla de la Distribución de Tukey que compara la t_{exp} con la t_{α} ($f = \infty$, $K = r = 3$), de dicha tabla.

Por lo tanto, existen diferencias muy significativas entre los MDC, PET y Prueba de Referencia (en relación al número de casos positivos y negativos de las 3 pruebas). También existe dicha diferencia muy significativa entre los MDC vs PET en relación al número de casos positivos y negativos, por un lado, y los no concluyentes, por otro. Por último, también existe una diferencia muy significativa entre los MDC vs PET en cuanto al número de casos positivos y negativos. Sin embargo, la comparación de la PET y la PR no dio diferencias significativas ($P < 0,01$).

7. Se ha efectuado un test de tendencia con proporciones mediante la regresión ponderada con las muestras de PET, MDC y PR (Prueba de Referencia).

a. A continuación ponemos en forma de tabla los datos:

Resultado	Prueba diagnóstica = xi			
	MDC = 1	PET = 2	PR = 3	Total
Positiva = ai	133	455	419	$\Sigma ai = A = 1.007$
Negativa = ni - ai	225	324	330	$N - A = 879$
Total = ni	358	779	749	$\Sigma ni = N = 1.886$
Proporciones ($pi = ai/ni$)	0,37	0,58	0,56	$\hat{p} = A/N = 0,53$

Fórmulas y cálculos:

$$\Sigma aixi = 133(1) + 455(2) + 419(3) = 2.300$$

$$\Sigma nixi = 358(1) + 779(2) + 749(3) = 4.163$$

$$\Sigma nixi^2 = 358(1)^2 + 779(2)^2 + 749(3)^2 = 10.215$$

$$(px) = \Sigma aixi - (A)(\Sigma nixi)/N = 2.300 - (1.007)(4.163)/1.886 = 77,23$$

$$(xx) = \Sigma nixi^2 - (\Sigma nixi)^2/N = 10.215 - 4.163^2/1.886 = 1.025,94$$

$$\hat{q} = 1 - \hat{p} = 1 - 0,53 = 0,47$$

$$\hat{x} = \Sigma nixi/N = 4.163/1.886 = 2,21$$

$$b = (px)/(xx) = 77,23/1.025,94 = 0,075$$

$$a = \hat{p} - (b)(\hat{x}) = 0,36$$

Recta de regresión: $\hat{p} = a + bx = 0,36 + 0,075x$

$$(V(b))^{1/2} = ((\hat{p})(\hat{q})/(xx))^{1/2} = ((0,53)(0,47)/1.025,94)^{1/2} = 0,016$$

$$t_{exp} = t_{exp} = |b| / (V(b))^{1/2} = 0,075 / 0,016 = 4,69$$

Significación: $0,00001 < P < 0,000001$. Muy significativa en la tabla de la Distribución Normal.

Por lo tanto, existen diferencias marcadas entre las pruebas en cuanto a los resultados positivo y negativo. La proporción de los casos varía con la prueba empleada, aumentando los casos positivos con la PET respecto de los MDC, es decir, las proporciones $pi = ai/ni$ están en regresión con la variable $xi = 1, 2, 3$ que alude a la prueba realizada.

b. Se realizó también una prueba de diferencias de medias con los mismos datos:

Prueba diagnóstica = xi	Resultado	
	Positiva	Negativa
MDC = 1	133	225
PET = 2	455	324
PR = 3	419	330
$\Sigma f_i = n_i$	n1 = 1.007	n2 = 879
Σf_{xi}	2.300	1.863
Media = $\bar{x} = \Sigma f_{xi}/n_i$	2,28	2,12
Σf_{xi}^2	5.724	4.491
Varianza = s_i^2	0,47	0,62
Cálculo de las varianzas: $s_1^2 = \{5.724 - 2.300^2/1007\} : 1.006 = 0,47$; $s_2^2 = \{4.491 - 1.863^2/879\} : 878 = 0,62$		

$$t_{exp} = \{ |2,28 - 2,12| - 1/4(1/1.007 + 1/879) \} / (0,47/1.007 + 0,62/879)^{1/2} = 4,66$$

Significación: Muy significativa con $0,00001 < P < 0,000001$ en la tabla de la Distribución Normal.

Como se puede apreciar, el resultado de este test es 4,66, casi idéntico al obtenido con la regresión, que fue de 4,69 (esta pequeña diferencia se debe al modo de aproximarse a la Normal); la significación es idéntica en ambos métodos. Como la media de casos positivos es mayor que la media de negativos, se puede decir que los positivos aumentan según se va empleando la PET o la PR.

c. Se hizo también una prueba Chi cuadrado con los mismos datos (entre paréntesis los Eij):

Resultado	Prueba diagnóstica			
	MDC	PET	PR	Total
Positiva	133 (191,15)	455 (415,93)	419 (399,92)	1.007
Negativa	225 (166,85)	324 (363,07)	330 (349,08)	879
Total	358	779	749	1.886

$$E_{ij} = F_i C_j / T;$$

$$X^2_{exp} = \Sigma_i \Sigma_j O_{ij}^2 / E_{ij} - T = 133^2/191,15 + 455^2/415,93 + 419^2/399,92 + 225^2/166,85 + 324^2/363,07 + 330^2/349,08 - 1.886 = 47,78$$

Comparada con una tabla Chi cuadrado con 2 g.l., da muy significativa: $0,001 < P$.

d. A efectos de comparación realizamos ambas pruebas de nuevo cambiando el orden de las columnas, ahora la primera sería la PET y la segunda los MDC:

Resultado	Prueba diagnóstica = xi			
	PET = 1	MDC = 2	PR = 3	Total
Positiva = ai	455	133	419	$\Sigma a_i = A = 1.007$
Negativa = ni - ai	324	225	330	$N - A = 879$
TOTAL = ni	779	358	749	$\Sigma n_i = N = 1.886$
Proporciones (pi = ai/ni)	0,58	0,37	0,56	$\hat{p} = A/N = 0,53$

Fórmulas y cálculos:

$$\Sigma a_{ixi} = 455(1) + 133(2) + 419(3) = 1.978$$

$$\Sigma n_{ixi} = 779(1) + 358(2) + 749(3) = 3.742$$

$$\Sigma n_{ixi}^2 = 779(1)^2 + 358(2)^2 + 749(3)^2 = 8.952$$

$$(\bar{p}x) = \Sigma a_{ixi} - (A)(\Sigma n_{ixi})/N = -19,98$$

$$(\bar{x}x) = \Sigma n_{ixi}^2 - (\Sigma n_{ixi})^2/N = 1.527,52$$

$$\hat{q} = 1 - \hat{p} = 1 - 0,53 = 0,47$$

$$\hat{x} = \Sigma n_{ixi}/N = 1,98$$

$$b = (\bar{p}x)/(\bar{x}x) = -0,013$$

$$a = \hat{p} - (b)(\hat{x}) = 0,56$$

Recta de regresión: $\hat{p} = a + bx = 0,56 - 0,013x$

$$(V(b))^{1/2} = ((\hat{p})(\hat{q})/(\bar{x}x))^{1/2} = 0,013$$

$$t_{exp} = t_{exp} = |b| / (V(b))^{1/2} = 1$$

Significación: $0,32 < P < 0,31$, no significativa en la tabla de la Distribución Normal.

e. Al igual que antes, se realizó también una prueba de diferencias de medias con los mismos datos de la prueba anterior:

Prueba diagnóstica = xi	SÍ	NO
PET = 1	455	324
MDC = 2	133	225
PR = 3	419	330
$\Sigma f_i = n_i$	$n_1 = 1.007$	$n_2 = 879$
Σf_{ixi}	1.978	1.764
Media = $\hat{x} = \Sigma f_{ixi}/n_i$	1,96	2,01
Σf_{ixi}^2	4.758	4.995
Varianza = s_i^2	0,87	1,66
Cálculo de las varianzas: $s_1^2 = \{4.758 - 1.978^2/1007\} : 1.006 = 0,87$; $s_2^2 = \{4.995 - 1.764^2/879\} : 878 = 0,62$		

$$t_{exp} = \{|1,96 - 2,01| - 1/4(1/1.007 + 1/879)\} / (0,87/1.007 + 1,66/879))^{1/2} = 0,93$$

Significación: No significativa con $0,46 < P < 0,45$ en la tabla de la Distribución Normal.

Por lo tanto, hemos pasado de una muy alta significación a la ausencia de significación al invertir el orden de las dos columnas primeras, ya que ahora la prueba con menor número de casos positivos se ha situado en segundo lugar, lo que hace que los MDC anulen la significación que podía tener el mayor número de casos positivos de la PET.

8. Se ha realizado una correlación no paramétrica de Spearman con las muestras de PET y MDC por un lado y las de la PET y la PR por otro.

a. Para la correlación entre **PET y MDC** las fórmulas y cálculos son los siguientes:

$$(RR) = \Sigma R_i^2 - (\Sigma R_i)^2 / n$$

$$(R'R') = \Sigma R_i'^2 - (\Sigma R_i')^2 / n$$

$$(RR') = \Sigma R_i R_i' - (\Sigma R_i)(\Sigma R_i')/n$$

$$r_s = RR' / ((RR)(R'R'))^{1/2}$$

Se han considerado los positivos/negativos (es decir, resultado) como 1 y los no concluyentes (es decir, no resultado) como 0; entonces, como $n = 684$, $\Sigma Ri^2 = \Sigma Ri = 326$ y $\Sigma Ri'^2 = \Sigma Ri' = 651$, tenemos que:

$$\Sigma Ri^2 = 326$$

$$\Sigma Ri'^2 = 651$$

$$(RR) = 326 - 326^2/684 = 170,63$$

$$(R'R') = 651 - 651^2/684 = 31,41$$

$$\Sigma RR' = 310$$

$$(RR') = 310 - (326 \times 651)/684 = -0,27$$

$$rs = -0,27/(170,63 \times 31,41)^{1/2} = -0,004.$$

Por ello no hay correlación entre ambas pruebas, como era de esperar.

b. **Un test de independencia** consiste en comparar $|rs|$ contra una α de la tabla de límites de significación para el coeficiente de Spearman. Tenemos que:

$$n = 684 \text{ y } |rs| = 0,004.$$

Como $n > 30$, utilizamos la aproximación a la normal:

$\text{texp} = |rs| (n-1) = 0,004 \times (683)^{1/2} = 0,105$, que en la tabla de la distribución normal nos da $0,92 < P < 0,91$, por lo tanto no significativa. No existe asociación entre ambas variables.

c. Ahora realizamos una correlación entre las muestras de la **PET y la PR**.

Los cálculos son los siguientes:

Ahora $n = 310$, ya que se han eliminado los casos no concluyentes (ya que eran sólo de 46 para la PET y de 0 para la PR) para analizar exclusivamente la diferencia de casos positivos (= 1) y negativos (= 0).

$$\Sigma Ri^2 = 115$$

$$\Sigma Ri'^2 = 110$$

$$(RR) = 115 - 115^2/310 = 72,34$$

$$(R'R') = 110 - 110^2/310 = 70,97$$

$$\Sigma RR' = 82$$

$$(RR') = 82 - (115 \times 110)/310 = 41,19$$

$$rs = 41,19/(72,34 \times 70,97)^{1/2} = 0,57$$

Hay correlación entre ambas pruebas, como era de esperar.

d. **El test de independencia** da:

$$n = 310 \text{ y } |rs| = 0,57.$$

Como $n > 30$, utilizamos la aproximación a la normal:

$\text{texp} = |rs| (n-1) = 0,57 \times (309)^{1/2} = 10,02$, que en la tabla de la distribución normal nos da $0,000\ 0001 < P$, por lo tanto muy significativa. Existe asociación entre ambas variables.

e. **Test de independencia con variables mixtas.**

Comparando por un lado la edad de los pacientes y por otro los resultados de los MDC, la PET y la PR, para ver si la edad influía o no en los resultados de las citadas pruebas, se obtuvo:

Prueba diagnóstica	MDC	PET	PR
Edad (x)	4,...,87	4,...,87	4,...,87
Resultado	Positivo, Negativo, No se sabe	Positivo, Negativo, No se sabe	Positivo, Negativo, No se sabe
Anotación (y)	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
Datos (y)	1,...,3	1,...,3	1,...,3
Regresión	$\hat{y} = 2,31 + 0,0017x$	$\hat{y} = 1,60 - 0,0016x$	$\hat{y} = 1,51 + 0,0007x$
Correlación	$r = (xy)/((xx)(yy))^{1/2};$ $r = 0,04$	$r = -0,047$	$r = 0,02$
Test de independencia (Distribución de Student)	$t_{exp} = ((n-2)r^2/(1-r^2))^{1/2} =$ 1,06; (699 g.l.); $0,20 < P < 0,30$ no significativa	$t_{exp} = 1,24$ (699 g.l.); $0,20 < P < 0,30$ no significativa	$t_{exp} = 0,53$ (699 g.l.); $P < 0,50$ no significativa

Los cálculos son:

Prueba diagnóstica	MDC	PET	PR
n	701	701	701
Media, \hat{x} =, \hat{y} =	$\hat{x} = \Sigma xi/n = 37.284/701 = 53,19$ $\hat{y} = \Sigma yi/n = 1.684/701 = 2,40$	$\hat{x} = 37.284/701 = 53,19$ $\hat{y} = 1.056/701 = 1,51$	$\hat{x} = 37.284/701 = 53,19$ $\hat{y} = 1.088/701 = 1,55$
(xx)	$\Sigma xi^2 - (\Sigma xi)^2/n = 2.194.696 -$ $37.284^2/701 = 211.676,52$	$(xx) = 2.194.696 -$ $37.284^2/701 = 211.676,52$	$(xx) = 2.194.696 -$ $37.284^2/701 = 211.676,52$
(yy)	$\Sigma yi^2 - (\Sigma yi)^2/n = 4.434 -$ $1.684^2/701 = 388,56$	$(yy) = 1.848 - 1.056^2/701 =$ 257,22	$(yy) = 1.966 - 1.088^2/701 =$ 277,35
(xy)	$\Sigma xiyi - \Sigma xi \Sigma yi/n = 89.930 -$ $(37.284)(1.684)/701 = 363,31$	$(xy) = 55.818 -$ $(37.284)(1.056)/701 = -347,34$	$(xy) = 58.015 -$ $(37.284)(1.088)/701 = 147,68$
b	$b = (xy)/(xx) = 0,0017$	$(xy)/(xx) = -0,0016$	$(xy)/(xx) = 0,0007$
a	$a = \hat{y} - b\hat{x} = 2,40 -$ $(0,0017)(53,19) = 2,31$	$\hat{y} - b\hat{x} = 1,51 +$ $(-0,0016)(53,19) = 1,60$	$\hat{y} - b\hat{x} = 1,55 -$ $(0,0007)(53,19) = 1,51$
Ecuación de la recta	$\hat{y} = a + bx; \hat{y} = 2,31 + 0,0017x$	$\hat{y} = a + bx; \hat{y} = 1,60 - 0,0016x$	$\hat{y} = a + bx; \hat{y} = 1,51 +$ $0,0007x$
s ²	$1/n-2 \{ (yy) - (xy)^2/(xx) \} = 0,55$	$s^2 = 1/699 \{ (257,22) -$ $(-347,34^2)/211.676,52 \} = 0,37$	$s^2 = 1/699 \{ (277,35) -$ $(147,68^2)/211.676,52 \} = 0,40$
s	$s = (s^2)^{1/2} = 0,74$	$s = 0,61$	$s = 0,63$

Al obtener estos datos se efectuó un test de linealidad para ver si la recta de regresión es lineal o tiene curvatura, dando como resultado que se ajusta bien a la línea, $P < 10\%$, en las tres pruebas diagnósticas vs la edad.

EDAD vs MDC Fuente	g.l.	s.c.	m.c.	test
Entre		s.c.E = 534,46		
Lineal en x		s.c.R = $(xy)^2/(xx) = 363,31^2/211.676,52 = 0,62$		
Curvatura	r-2 = 1	s.c.C = scE - scR = 534,46 - 0,62 = 533,84	$sC^2 = scC/(r-2) = 533,84$	
Dentro	N-r = 698	s.c.D = scT - scE = 211.676,52 - 534,46 = 211.142,1	$sD^2 = s.c.D/(N-r) = 211.142,1/698 = 302,50$	$F_{exp} = sC^2/sD^2 = 533,84/302,50 = 1,76$ $F_{\alpha} = (1; \infty)$; P < 10% No significativa Distribución F de Snedecor
EDAD vs PET Fuente	g.l.	s.c.	m.c.	test
Entre		s.c.E = 806,43		
Lineal en x		s.c.R = $(xy)^2/(xx) = (-347,34^2)/211.676,52 = 0,57$		
Curvatura	r-2 = 1	s.c.C = scE - scR = 806,43 - 0,57 = 805,86	$sC^2 = scC/(r-2) = 805,86/1 = 805,86$	
Dentro	N-r = 698	s.c.D = scT - scE = 211.676,52 - 806,43 = 210.870,09	$sD^2 = s.c.D/(N-r) = 210.870,09/698 = 302,11$	$F_{exp} = sC^2/sD^2 = 805,86/302,11 = 2,67$ $F_{\alpha} = (1; \infty)$; P < 10% No significativa Distribución F de Snedecor
EDAD vs PR Fuente	g.l.	s.c.	m.c.	test
Entre		s.c.E = 1.468,06		
Lineal en x		s.c.R = $(xy)^2/(xx) = (147,68)^2/211.676,52 = 0,10$		
Curvatura	r-2 = 1	s.c.C = scE - scR = 1.467,96	$sC^2 = scC/(r-2) = 1.467,96/1 = 1.467,96$	
Dentro	N-r = 698	s.c.D = scT - scE = 211.676,52 - 1.468,06 = 210.208,46	$sD^2 = s.c.D/(N-r) = 210.208,46/698 = 301,16$	$F_{exp} = sC^2/sD^2 = 1.467,96/301,16 = 4,87$ $F_{\alpha} = (1; \infty)$; P < 10% No significativa Distribución F de Snedecor

CÁLCULOS: Datos de la ANOVA de una vía:

EDAD vs MDC:

$$R = T^2/N = 37.284^2/701 = 1.983.019,48$$

$$scE = \Sigma Fi^2/ni - R = 534,46$$

$$scT = \Sigma x^2 - R = 2.194.696 - 1.983.019,48 = 211.676,52$$

EDAD vs PET:

$$R = T^2/N = 37.284^2/701 = 1.983.019,48$$

$$scE = \Sigma Fi^2/ni - R = 806,43$$

$$scT = \Sigma x^2 - R = 2.194.696 - 1.983.019,48 = 211.676,52$$

EDAD vs PR:

$$R = T^2/N = 37.284^2/701 = 1.983.019,48$$

$$scE = \Sigma Fi^2/ni - R = 1.468,06$$

$$scT = \Sigma x^2 - R = 2.194.696 - 1.983.019,48 = 211.676,52$$

ANOVA DE UNA VÍA. EDAD vs MDC

Fuente	g.l.	s.c.	m.c.	test
Entre	$r-1 = 2$	$s.c.E = 534,46$	$sE^2 = s.c.E/(r-1) = 534,46/2 = 267,23$	
Dentro	$N-r = 698$	$s.c.D = s.c.T - s.c.E = 211.676,52 - 534,46 = 211.142,1$	$sD^2 = s.c.D/(N-r) = 211.142,1/698 = 302,50$	$F_{exp} = sE^2/sD^2 = 267,23/302,50 = 0,88$; $F_{\alpha} = (2; 698)$; $P < 10\%$ No significativa Distribución F de Snedecor

ANOVA DE UNA VÍA. EDAD vs PET

Fuente	g.l.	s.c.	m.c.	test
Entre	$r-1 = 2$	$s.c.E = 806,43$	$sE^2 = s.c.E/(r-1) = -806,43/2 = 403,22$	
Dentro	$N-r = 698$	$s.c.D = s.c.T - s.c.E = 210.870,09$	$sD^2 = s.c.D/(N-r) = 210.870,09/698 = 302,11$	$F_{exp} = sE^2/sD^2 = 403,22/302,11 = 1,33$; $F_{\alpha} = (2; 698)$; $P < 10\%$ No significativa Distribución F de Snedecor

ANOVA DE UNA VÍA. EDAD vs PR

Fuente	g.l.	s.c.	m.c.	test
Entre	$r-1 = 2$	$s.c.E = 1.468,06$	$sE^2 = s.c.E/(r-1) = 1.468,06/2 = 734,03$	
Dentro	$N-r = 698$	$s.c.D = s.c.T - s.c.E = 211.676,52 - 1.468,06 = 210.208,46$	$sD^2 = s.c.D/(N-r) = 210.208,46/698 = 301,16$	$F_{exp} = sE^2/sD^2 = 734,03/301,16 = 2,44$; $F_{\alpha} = (2; 698)$; $P < 10\%$ No significativa Distribución F de Snedecor

Por consiguiente, tanto lo obtenido en la prueba de correlación paramétrica de Pearson como en el análisis de la varianza de una vía coinciden en señalar que no existe relación alguna entre la edad y los resultados de los MDC, la edad y los resultados de la prueba de referencia y la edad y los resultados de la PET con $P < 10\%$.

f. Test de tendencia para el efecto de orden cronológico para datos cualitativos.

Se ha efectuado el **test de Haldane para los MDC, para la PET y para la PR** por separado con una muestra de 30 casos consecutivos elegidos al azar, en relación a si la muestra era positiva o negativa (1 y 0), para ver si existía significación por el orden cronológico y se ha encontrado que no existe tal significación:

Datos de los MDC, $n_1 = 4$, $n_2 = 26$ y $R_{exp} = 70$, no significativa $P < 0,10$ en la tabla de límites de significación para el test de Wilcoxon.

Datos de la PET, $n_1 = 9$, $n_2 = 21$, $R_{exp} = 130$, no significativa $P < 0,10$ en la tabla de límites de significación para el test de Wilcoxon.

Datos de la PR, $n_1 = 11$, $n_2 = 19$ y $R_{exp} = 149$, no significativa $P < 0,10$ en la tabla de límites de significación para el test de Wilcoxon.

Por lo tanto, no existe significación en las tres muestras tomadas por separado (de forma independiente), por lo que no hay efecto de orden cronológico y tenemos que admitir $H^0 \equiv$ el carácter cualitativo (Prueba positiva o negativa) se presenta o no se presenta en cada individuo con independencia del orden temporal que éste ocupe.

9. A continuación se muestran los resultados del meta-análisis efectuado utilizando los datos de todos los tumores (incluidos y no incluidos en el Uso Tutelado) en los que se encontró información suficiente (n = 11) y el meta-análisis efectuado exclusivamente con los datos de los tumores incluidos en el Uso Tutelado (n = 9). También del plano ROC y de la curva SROC realizada con los mismos presupuestos y datos.

a. META-ANÁLISIS.

a.1. META-ANÁLISIS DE TUMORES INCLUIDOS Y NO INCLUIDOS EN EL USO TUTELADO, PERO CON DATOS SUFICIENTES PARA SU ANÁLISIS (n = 11): Se consideraron 11 tumores (9 incluidos en el Uso Tutelado y 2 más no incluidos: Cánceres de Mama y Cánceres de Testículo).

La sensibilidad agregada fue de 0,86 (0,82-0,89) y la especificidad agregada de 0,83 (0,78-0,87), con una OR agregada de 37,95 (19,81-72,69).

a.2. META-ANÁLISIS EXCLUSIVAMENTE DE TUMORES INCLUIDOS EN EL USO TUTELADO (n = 9): Se trata de los 9 tumores incluidos en el Uso Tutelado: Colorrectal, Linfomas, Pulmón, Nódulo Pulmonar Solitario, Melanoma, Tiroides, Cabeza y Cuello, Sistema Nervioso Central y Tumores de Origen Desconocido.

La sensibilidad agregada fue de 0,86 (0,82-0,89) y la especificidad agregada de 0,83 (0,78-0,87), con una OR agregada de 36,52 (17,67-75,46).

Se aprecia que son prácticamente los mismos valores de sensibilidad, especificidad y OR en un caso y en el otro (incluyendo o no incluyendo los Cánceres de Mama y de Testículo que no estaban en el Uso Tutelado).

b. PLANO ROC DE TUMORES INCLUIDOS Y NO INCLUIDOS EN EL USO TUTELADO, PERO CON DATOS SUFICIENTES PARA SU ANÁLISIS (n = 11).

Con una sensibilidad de 0,86 (0,82-0,89), Chi cuadrado (10 gl) de 61,01 ($p = 0,0000$) y una especificidad de 0,83 (0,78-0,87), Chi cuadrado (10 gl) de 15,66 ($p = 0,1099$). El cociente de probabilidades positivo fue de 4,95 (3,44-7,12) y la Q de Cochrane de 16,81 (10 gl), con un $p = 0,0786$. El cociente de probabilidades negativo fue de 0,15 (0,08-0,30) y la Q de Cochrane de 59,71 (10 gl), con un $p = 0,0000$.

c. CURVA SROC DE TUMORES INCLUIDOS Y NO INCLUIDOS EN EL USO TUTELADO, PERO CON DATOS SUFICIENTES PARA SU ANÁLISIS (n = 11).

El área bajo la curva fue de 0,924 con un error estándar de 0,019, el punto Q^* fue de 0,858 con error estándar de 0,023.

d. PLANO ROC DE TUMORES INCLUIDOS EN EL USO TUTELADO (n = 9).

Con una sensibilidad de 0,86 (0,82-0,89), Chi cuadrado (gl = 8) de 60,57 ($p = 0,0000$) y una especificidad de 0,83 (0,78-0,87), Chi cuadrado (gl = 8) de 14,90 ($p = 0,1099$). El cociente de probabilidades positivo fue de 4,95 (3,31-7,38) y la Q de Cochrane de 15,98 (8 gl), con un $p = 0,0426$. El cociente de probabilidades negativo fue de 0,16 (0,08-0,34) y la Q de Cochrane de 59,20 (8 gl), con un $p = 0,0000$.

e. CURVA SROC DE TUMORES INCLUIDOS EN EL USO TUTELADO (n = 9).

El área bajo la curva fue de 0,922 con un error estándar de 0,023, el punto Q^* fue de 0,856 con error estándar de 0,027.

Igual que en el caso del meta-análisis se constata que son prácticamente los mismos valores de sensibilidad, especificidad, Chi cuadrado, Cocientes de Probabilidades y valor Q en el caso del plano ROC, en un caso y en el otro (incluyendo o no incluyendo los Cánceres de Mama y de Testículo que no estaban en el Uso Tutelado). Lo mismo ocurre con los valores de la curva SROC.

Todas estas pruebas (meta-análisis y planos ROC-curva SROC) se han realizado con el programa estadístico Meta-DiSc —versión beta (1.0.9) de la Unidad de Bioestadística Clínica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid—.

10. Por último, se ha realizado una Regresión Logística utilizando los datos de todos los tumores (incluidos y no incluidos en el Uso Tutelado) en los que se encontró información suficiente (n = 11) y otra Regresión Logística también teniendo en cuenta los datos sólo de tumores incluidos en el Uso Tutelado (n = 8).

El modelo que se ha utilizado es el de máxima verosimilitud (iterativo). En el primer caso los datos son: beta constante: -24.68944, exp (beta) constante: 0, EE beta constante: 17030.02000 con Chi cuadrado de 0 y $p = 0,99418$. En el caso del cáncer de colon y recto los valores son: beta: 0.39190, exp (beta): 1.47978, EE beta: 213.37530 con Chi cuadrado de 0 y $p = 0.99389$. Para el resto de tumores incluidos, los valores respectivos son nulos, excepto el exp (beta), que es siempre igual a uno. Igualmente, los valores de la matriz de covarianzas son nulos. El log de máxima verosimilitud con constante sola es de -1.38629 y el log máxima verosimilitud del modelo completo es de 0. El Chi cuadrado del modelo es de 2.77259 (gl = 11) con $p = 0.99284$.

Por lo tanto, la variable dicotómica dependiente (en este caso PET positiva o negativa) es independiente de las variables independientes: tipo de tumor.

En el segundo caso los datos son prácticamente iguales: beta constante: -24.68944, exp (beta) constante: 0, EE beta constante: 17030.02000 con Chi cuadrado de 0 y $p = 0.99418$. En el caso del cáncer de colon y recto los valores son: beta: 0.39190, exp (beta): 1.47978, EE beta: 213.37530 con Chi cuadrado de 0 y $p = 0.99389$. Para el resto de tumores incluidos, los valores respectivos son nulos, excepto el exp (beta), que es siempre igual a uno. Igualmente, los valores de la matriz de covarianzas son nulos. El log de máxima verosimilitud con constante sola es de -1.38629 y el log máxima verosimilitud del modelo completo es de 0. El Chi cuadrado del modelo es de 2.77259 (gl = 8) con $p = 0.94725$.

Por lo tanto, la variable dicotómica dependiente (en este caso PET positiva o negativa) es independiente de las variables independientes: tipo de tumor, tanto en el primer caso (todos los tumores incluidos en el Uso Tutelado y no incluidos en dicho Uso Tutelado) como en el segundo caso (sólo tumores incluidos en el Uso Tutelado).

Esta prueba se ha realizado con el programa estadístico PRESTA, versión 2.21, de abril de 1999, de la Unidad de Bioestadística Clínica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

CONCLUSIONES

En este análisis de la eficacia y efectividad de la PET nos encontramos fundamentalmente con cuatro muestras: la primera es cuantitativa y normal y se refiere a la edad de los pacientes. Las otras tres, que tratan sobre los resultados de la PET, MDC y PR, son claramente binomiales, aunque debido al gran número de pacientes se han considerado como binomiales que se aproximan a la normal, ya que tanto p como q son mayores de 0,05 y np y nq son mucho más grandes que 5.

En todos los casos se ha supuesto que las muestras son aleatorias, ya que la forma de obtenerse ha sido totalmente aleatoria y los tests de aleatoriedad han dado significativos.

Tanto para la PET como para la PR (Prueba de Referencia) se han obtenido mayor número de casos positivos que negativos, siendo la diferencia significativa. Hay que resaltar que en el caso de los MDC (Medios Diagnósticos Convencionales) existe un gran número de casos no concluyentes.

Las muestras procedentes de la aplicación de la PET, MDC y PR al diagnóstico de los pacientes se compararon entre sí. Se realizó la prueba de McNemar para muestras apareadas comparando la PET con la PR, que fue no significativa. En el caso de la comparación de la PET con los MDC, sin embargo, esta prueba fue muy significativa con $p < 0,0000001$. Lógicamente, la comparación de los MDC con la PR también fue muy significativa con la misma p .

Por lo tanto, no existe diferencia significativa entre los resultados de la PET con la prueba de referencia, y sí una diferencia muy significativa en la comparación de los medios diagnósticos convencionales tanto con la PET como con la PR. Ello se debe a que en el caso de los MDC hubo un mayor número de falsos positivos y negativos en comparación con la PET y la PR. Hay que señalar que no se han tenido en cuenta los casos no concluyentes en los tres tipos de pruebas diagnósticas.

Se ha efectuado un análisis de regresión lineal y de la correlación entre la edad y las tres pruebas diagnósticas, dando en los tres casos no significativa.

El test de Haldane para las tres pruebas diagnósticas por separado (de forma independiente) dio no significativo, por lo que no hay efecto de orden cronológico, es decir, la positividad o negatividad de la prueba se presenta o no se presenta en cada individuo con independencia del orden temporal que éste ocupe.

Por último, el meta-análisis de tumores incluidos y no incluidos en el Uso Tutelado pero donde había datos suficientes para su análisis ($n = 11$) dio los siguientes datos: la sensibilidad agregada fue de 0,86 (0,82-0,89) y la especificidad agregada de 0,83 (0,78-0,87), con una OR agregada de 37,95 (19,81-72,69). Cifras muy similares para aquellos tumores que estaban contemplados en el Uso Tutelado ($n = 9$). La curva SROC nos dio los siguientes parámetros: el área bajo la curva fue de 0,924 con un error estándar de 0,019, el punto Q^* fue de 0,858 con error estándar de 0,023. Cifras muy similares para aquellos tumores que estaban contemplados en el Uso Tutelado.

Por lo tanto, concluimos que la PET presenta una alta prestación con una sensibilidad del 86%, especificidad del 83% (estas cifras serían posiblemente aún mayores si elimináramos del estudio el cáncer de tiroides, que aparece claramente como un *outlier*), una OR de 38 y un área bajo la curva SROC de 0,92, tanto para los tumores contemplados en el Uso Tutelado como cuando se añadían los de mama (individualmente: sensibilidad, especificidad y OR del 89, 91 y 80%, respectivamente) y testículo (individualmente: sensibilidad, especificidad y OR del 92, 75 y 36%, respectivamente), que no estaban contemplados en el Uso Tutelado.

OTROS DATOS ESTADÍSTICO-PARAMÉTRICOS DE OTRAS FUENTES³⁰⁶

En la tabla 28 se recoge el número de estudios PET realizados a pacientes con cáncer de páncreas, ovario, esófago y estómago, por diferentes situaciones clínicas, y la prueba de referencia empleada para confirmar o descartar los resultados de la PET. En la tabla 29 se muestran los datos de Se, Sp y OR de la PET-FDG en cada tumor, y los resultados del estudio meta-analítico de todos estos pacientes en la tabla 30.

Tabla 28

Datos cualitativos de estudios PET-FDG procedentes de otras fuentes

ESTUDIO CUALITATIVO. Datos de los estudios PET-FDG											
PÁNCREAS. INDICACIÓN CLÍNICA						PÁNCREAS. PRUEBA DE REFERENCIA					
RES	EST	VTT	EMT	BMV	RND	N	Cirugía	Evolución	Otras		
10	1	2	4	4	3	24	5	12	7		
OVARIO. INDICACIÓN CLÍNICA						OVARIO. PRUEBA DE REFERENCIA					
RES	EST	VTT	EMT	BMV	RND	N	Cirugía	Evolución	Otras		
34	4	25	35	4	1	103	19	53	31		
ESÓFAGO. INDICACIÓN CLÍNICA						ESÓFAGO. PRUEBA DE REFERENCIA					
RES		EST		VTT		EMT		N	Cirugía	Evolución	Otras
5		4		2		1		12	3	6	3
ESTÓMAGO. INDICACIÓN CLÍNICA						ESTÓMAGO. PRUEBA DE REFERENCIA					
RES	EST	VTT	EMT	BMV		N	Cirugía	Evolución	Otras		
34	4	8	7	7		60	9	34	17		

RES = re-estadificación, EST = estadificación, VTT = valoración de la respuesta a la quimioterapia, EMT = recidiva por aumento de marcadores tumorales con resto de pruebas normales, BMV = diagnóstico diferencial benignidad vs malignidad, RND = diagnóstico diferencial recidiva vs cambios post-tratamiento. N = número total de pacientes.

Tabla 29

Datos cuantitativos. Parámetros diagnósticos de la PET-FDG procedente de otras fuentes

ESTUDIO CUANTITATIVO. Datos de la PET-FDG de otras fuentes						
ESTÓMAGO (DATOS CUANTITATIVOS)				ESTÓMAGO (DATOS PARAMÉTRICOS)		
VN	FP	FN	VN	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	OR (IC 95%)
44	2	0	14	1,00 (0,92-1,00)	0,88 (0,62-0,98)	516,20 (23,402-11.386,3)
PÁNCREAS (DATOS CUANTITATIVOS)				PÁNCREAS (DATOS PARAMÉTRICOS)		
VN	FP	FN	VN	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	OR (IC 95%)
10	2	1	8	0,91 (0,59-1,00)	0,80 (0,44-0,98)	40,00 (3,05-524,84)
OVARIO (DATOS CUANTITATIVOS)				OVARIO (DATOS PARAMÉTRICOS)		
VN	FP	FN	VN	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	OR (IC 95%)
68	6	3	25	0,96 (0,88-0,99)	0,81 (0,63-0,93)	94,44 (21,94-406,58)
ESÓFAGO (DATOS CUANTITATIVOS)				ESÓFAGO (DATOS PARAMÉTRICOS)		
VN	FP	FN	VN	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	OR (IC 95%)
10	0	1	1	0,91 (0,59-1,00)	1,00 (0,03-1,00)	21,00 (0,56-791,30)
ESTÓMAGO (DATOS CUANTITATIVOS)				ESTÓMAGO (DATOS PARAMÉTRICOS)		
VN	FP	FN	VN	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	OR (IC 95%)
44	2	0	14	1,00 (0,92-1,00)	0,88 (0,62-0,98)	516,20 (23,402-11.386,3)

VP = verdadero positivo, FP = falso positivo, FN = falso negativo, VN = verdadero negativo, Se = sensibilidad, Sp = especificidad, OR = Odds Ratio.

Tabla 30

Meta-análisis del total de pacientes procedentes de otras fuentes

Datos de la PET-FDG de otras fuentes		
META-ANÁLISIS GLOBAL		
Todos los tumores (4): Estómago, Páncreas, Ovario y Esófago		
Se agregada	Sp agregada	OR agregada
0,96 (0,92-0,99) ^(a)	0,83 (0,71-0,91)	86,93 (28,43-265,81)
CURVA SROC GLOBAL		
S ^(b) = 0,79 (0,04)		Q ^{*(c)} = 0,73 (0,03)

^(a) Las cifras entre paréntesis son el intervalo de confianza (IC) al 95%. ^(b) S es el área bajo la curva SROC. ^(c) Q* es el punto de Inouye-Sox. Las cifras entre paréntesis tras estos datos son el error estándar (EE).

Este mismo centro PET ha aportado los datos de los pacientes con cáncer de mama y con tumores testiculares a quienes se les ha realizado la prueba PET-FDG. En las tablas 31 y 32 se presentan los datos cualitativos y cuantitativos correspondientes a las pacientes con cáncer de mama, y los mismos datos para tumores testiculares se muestran en las tablas 33 y 34.

Tabla 31

Datos cualitativos de los estudios PET de pacientes con cáncer de mama procedentes de otras fuentes

DATOS CUALITATIVOS						
INDICACIONES CLÍNICAS			PRUEBA DE REFERENCIA			
>> CA 19,9	>> CA 16,3	>> CEA	N	Cirugía	Evolución	Otras
28	43	28	66	5	58	3
TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR						
Ductal infiltrante		Lobulillar infiltrante		Intraductal		
42		12		11		

>>CA 19,9, CA 16,3 y CEA = elevación patológica de los niveles de estos marcadores tumorales, N = número total de pacientes.

Tabla 32

Datos cuantitativos de los estudios PET de pacientes con cáncer de mama procedentes de otras fuentes

DATOS CUANTITATIVOS				DATOS PARAMÉTRICOS		
VP	FP	FN	VN	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	OR (IC 95%)
29	6	6	25	0,83 (0,66-0,93)	0,81 (0,63-0,93)	20,14 (5,76-30,81)

VP = verdadero positivo, FP = falso positivo, FN = falso negativo, VN = verdadero negativo, Se = sensibilidad, Sp = especificidad, OR = Odds Ratio, IC 95% = intervalo de confianza al 95%.

Tabla 33

Datos cualitativos de los estudios PET de pacientes con tumores testiculares de otras fuentes

DATOS CUALITATIVOS					
LESIONES ENCONTRADAS					
LINFÁTICAS		PARTES BLANDAS	PULMÓN		NORMAL
4		1	1		5
INDICACIONES CLÍNICAS			PRUEBA DE REFERENCIA		
RES	RND	EMT	Cirugía	Evolución	Otras
4	4	2	3	7	0

RES = re-estadificación, RND = diagnóstico diferencial recidiva vs cambios post-tratamiento, EMT = recidiva por aumento de marcadores tumorales con resto de pruebas normales.

Tabla 34

Datos cuantitativos de los estudios PET de pacientes con tumores testiculares de otras fuentes

DATOS CUANTITATIVOS				DATOS PARAMÉTRICOS		
VP	FP	FN	VN	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	OR (IC 95%)
5	0	1	4	0,83 (0,36-0,99)	1,00 (0,40-1,00)	33,00 (1,06-1.024,6)

VP = verdadero positivo, FP = falso positivo, FN = falso negativo, VN = verdadero negativo, Se = sensibilidad, Sp = especificidad, OR = Odds Ratio, IC 95% = intervalo de confianza al 95%.

LISTADO DE INFORMES PÚBLICOS DE EVALUACIÓN YA PUBLICADOS

Solicitudes a:

Siglas (País): **AETS (ESPAÑA)**
Nombre (SP): **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**
Nombre (EN): **Spanish Health Technology Assessment Agency**
Dependencia: Ministerio de Sanidad y Consumo-Instituto de Salud Carlos III
Director: Dr. Antonio Sarriá Santamera
Dirección: C/ Sinesio Delgado, 6 (28029 MADRID)
Teléf. y Fax: 91 822 20 05 - 91 387 78 41 (Prefijo Internacional: 34-91 822 20 05)
http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/Agencia_quees.jsp
e-mail: hertoran@isciii.es // aets@isciii.es

INFORMES PÚBLICOS DE EVALUACIÓN:

- IPE-06/49. Uso de la FDG-PET en situaciones clínicas no contempladas en el protocolo de Uso Tutelado (126 págs.). Junio 2006.
- IPE-05/48. Revisión Sistemática sobre la efectividad y seguridad del tratamiento endoluminal de las lesiones de Aorta Torácica (134 págs.). Diciembre 2005.
- IPE-05/47. Eficacia y seguridad de la ablación transuretral con aguja en el tratamiento de la hipertrofia de próstata sintomática: revisión sistemática y meta-análisis (85 págs.). Diciembre 2005.
- IPE-05/46. Uso tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con ¹⁸FDG (122 págs.) Noviembre 2005.
- IPE-05/45. Revisión de intervenciones con nuevas tecnologías en el control de las enfermedades crónicas (56 págs.). Octubre 2005.
- IPE-05/44. Uso Tutelado del Tratamiento Intraluminal de los Aneurismas de Aorta Abdominal mediante Prótesis Intravasculares (102 págs.). Marzo 2005.
- IPE-04/43. Ablación por radiofrecuencia del carcinoma hepatocelular y otros tumores hepáticos (Revisión sistemática sobre la eficacia, seguridad y relación coste-efectividad) (135 págs.). Diciembre 2004.
- IPE-04/42. Investigación priorizada en Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Inventario de Laboratorios de Análisis Genético Molecular en España (80 págs.). Diciembre 2004.
- IPE-04/41. PET-TC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis (131 págs.). Junio 2004.
- IPE-03/40. Evaluación de la eficacia, efectividad y coste-efectividad de los distintos abordajes para dejar de fumar (76 págs.). Septiembre 2003.
- IPE-03/39. Revisión de intervenciones en Atención Primaria para mejorar el control de las enfermedades crónicas (68 págs.). Diciembre 2003.
- IPE-03/38. Sistemas de detección de Tecnologías Sanitarias nuevas y emergentes. El Proyecto SÍNTESIS - Nuevas Tecnologías (66 págs.). Noviembre 2003.
- IPE-03/37. Implantes Cocleares: Actualización y revisión de estudios coste-utilidad (96 págs.). Julio 2003.

- IPE-02/36. Evaluación de Tecnologías Sanitarias para la Promoción y la Prevención de Salud (69 págs.). Diciembre 2002.
- IPE-02/35. Evaluación de algunas estrategias en el tratamiento de la dependencia alcohólica (114 págs.). Diciembre 2002.
- IPE-02/34. Uso de la Mamografía y la Citología de Papanicolau para la Detección Precoz de Cáncer de Mama y Cérvix uterino en España (45 págs.). Noviembre 2002.
- IPE-02/33. Índices y Escalas utilizadas en ciertas Tecnologías de la Prestación Ortoprotésica (256 págs.). Noviembre 2002.
- IPE-02/32. Resultados de Investigación sobre Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Diagnóstico Precoz y Diagnóstico Clínico en Oncología (88 págs.). Noviembre 2002.
- IPE-01/31. Manejo Hospitalario de la Cardiopatía Isquémica en España. Análisis de Situación (118 págs.). Noviembre 2001.
- IPE-01/30. Tomografía por emisión de positrones (PET) con 18FDG en Oncología Clínica (Revisión Sistemática) (127 págs.). Noviembre 2001.
- IPE-01/29. Análisis comparativo de la Encuesta Nacional de Salud (Año 1997) (71 págs.). Noviembre 2001.
- IPE-01/28. Efectividad de los apósitos especiales en el tratamiento de las úlceras por presión y vasculares (104 págs.). Noviembre 2001.
- IPE-00/27. Efectividad de las Bombas de Infusión de Insulina (50 págs.). Diciembre 2000.
- IPE-00/26. Directorio de Registros Sanitarios españoles de utilidad en evaluación de Tecnologías Sanitarias (96 págs.). Diciembre 2000.
- IPE-00/25. Prótesis de Hombro en indicaciones de procesos degenerativos o traumatológicos (65 págs.). Diciembre 2000.
- IPE-00/24. Braquiterapia para el tratamiento del cáncer ginecológico y de otras localizaciones (58 págs.). Diciembre 2000.
- IPE-00/23. Riesgos para la salud causados por implantes de silicona en general, con atención especial a los implantes mamarios (72 págs.). Diciembre 2000 (Traducción).
- IPE-99/22. Radioterapia Intraoperatoria (70 págs.). Diciembre 1999.
- IPE-99/21. Diagnóstico de Lesiones mamarias detectadas en cribado poblacional de cáncer de mama mediante mamografía (52 págs.). Diciembre 1999.
- IPE-CAT-99/20. Catálogo 2000: Informes y Publicaciones de las Agencias españolas de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (150 págs.). Diciembre 1999.
- IPE-99/19. Guía para la Elaboración de Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (80 págs.). Junio 1999.
- IPE-99/18. Tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en Neurología (152 págs.). Junio 1999.
- IPE-98/17. Aspectos económicos de las Biotecnologías relacionadas con la salud humana (1.ª parte). Traducción (EOCD-AETS) (75 págs.). Diciembre 1998.
- IPE-98/16. Ecografía en Atención Primaria (35 págs.). Diciembre 1998.
- IPE-98/15. Efectividad y Seguridad de las Prótesis de Pene (72 págs.). Octubre 1998.
- IPE-98/14. Cirugía de la Epilepsia (46 págs.). Abril 1998.
- IPE-97/13. Prótesis endovasculares (Stent Grafts) en el tratamiento de los Aneurismas de Aorta Abdominal (67 págs.). Diciembre 1997.
- IPE-97/12. Radiocirugía Estereotáctica: Indicaciones y situación en España (50 págs.). Septiembre 1997.
- IPE-97/11. Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en Oncología Clínica no neurológica (68 págs.). Octubre 1997.

- IPE-97/10. Eficacia de la Vacuna Meningocócica de Polisacárido Capsular del Grupo C (87 págs.). Marzo 1997.
- IPE-96/09. Prótesis Endovasculares (STENTS) en el Tratamiento de la Arteriopatía Periférica de los Miembros Inferiores (67 págs.). Septiembre 1996.
- IPE-96/08. Cirugía de la Hiperplasia Benigna de Próstata. Estándares de uso apropiado (85 págs.). Julio 1996.
- IPE-96/07. Evaluación de los diferentes tipos de Membranas de Diálisis (189 págs.). Junio 1996.
- IPE-CAT-96/06. Catálogo Internacional de Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Guías de Práctica Clínica (91 págs.). Febrero 1996.
- IPE-95/05. Cribado poblacional de Cáncer de Mama mediante Mamografía (76 págs.). Diciembre 1995.
- IPE-95/04. Indicaciones y contraindicaciones del Trasplante Hepático (63 págs.). Noviembre 1995.
- IPE-95/03. Complicaciones patológicas de la Menopausia (48 págs.). Octubre 1995.
- IPE-95/02. Evaluación Epidemiológica de Tecnologías de Salud (62 págs.). Abril 1995.
- IPE-95/01. Oxigenoterapia crónica a domicilio y Ventilación mecánica a domicilio (46 págs.). Abril 1995.

CATÁLOGOS, GUÍAS y DIRECTORIOS:

- IPE-CAT 96/06. Catálogo Internacional de Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Guías de Práctica Clínica (91 págs.). Febrero 1996.
- IPE-CAT 99/20. Catálogo 2000: Informes y Publicaciones de las Agencias Españolas de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (150 págs.). Diciembre 1999.
- IPE-GUI 99/19. Guía para la Elaboración de Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (80 págs.). Junio 1999.
- IPE-DIR 00/26. Directorio de Registros Sanitarios españoles de utilidad en evaluación de Tecnologías Sanitarias (96 págs.). Diciembre 2000.
- IPE-DIR 02/33. Índices y Escalas utilizadas en ciertas Tecnologías de la Prestación Ortoprotésica (256 págs.). Noviembre 2002.
- IPE-DIR 04/42. Investigación priorizada en Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Inventario de Laboratorios de Análisis Genético Molecular en España (80 págs.). Diciembre 2004.

Relación de Informes realizados mediante el convenio con la Subsecretaría de Sanidad para el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

Colección: Ordenación de Prestaciones. Planificación Sanitaria

AETS

- 01.** Dispositivos de Neuroestimulación motriz: Efectividad en procesos neurológicos del Sistema Nervioso Central con déficit motor en extremidades.
AETS. Noviembre 1999. 69 págs.
- 02.** Prótesis Endouretrales.
AETS. Mayo 2000. 51 págs.
- 03.** La neuronavegación en neurocirugía.
AETS. Septiembre 2000. 57 págs.
- 04.** Tratamiento no farmacológico del dolor: TENS, PENS y Neuroestimulación.
AETS. Septiembre 2000. 75 págs.

05. Medicinas Alternativas: Descripción General.
AETS. Noviembre 2000. 156 págs.
06. Efectividad, eficacia y eficiencia del tratamiento endoluminal de los aneurismas de aorta torácica mediante prótesis endovasculares versus la cirugía convencional.
AETS. Noviembre 2001. 45 págs.
07. Síndrome post-polio: revisión de la literatura, situación en España y posibles líneas de actuación.
AETS. Junio 2002. 46 págs.

Fichas Técnicas públicas de SÍNTESIS-nuevas tecnologías

- FTS-04/01. Fotovaporización prostática ambulatoria con láser KTP.
- FTS-04/02. Sistema de medición continua de glucemia.
- FTS-04/03. Hemofiltración continua: aplicada a tratamiento de pacientes críticos sépticos.
- FTS-04/04. Ultrasonografía endoscópica, USE, o Ecoendoscopio lineal: USE-PAAF.
- FTS-04/05. Tratamiento láser endovenoso de venas varicosas.
- FTS-04/06. Crioterapia prostática.
- FTS-04/07. Endoprótesis coronarias liberadoras de fármacos.

